UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1971 - Thèse n° 620

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'EXCIPIENTS DE COMPRESSION DIRECTE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN PHARMACIE

(MENTION UNIVERSITÉ)

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 23 Juin 1971

par

Chantal MENDIHARAT-LOUSTALLOT

née le 31 Mars 1943 à Talence (Gironde)

Examinateurs de la thèse :

- M. R. QUILICHINI, Professeur. — *Président*
- M. R. CASTAGNOU, Professeur. — *Juges*
- M^elle S. LARCEBAU, Professeur. — *Juges*
- M. P. AUMONIER M. C. Agrégé. — *Juges*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543509_0013

A mes Parents .

A mon Mari .

A la Mémoire de Pierre MENDIHARAT .

A ma Famille .

A mes Amis .

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur R. CASTAGNOU

Professeur de Toxicologie et d'Hygiène Appliquée,
Pharmacien des Hôpitaux Psychiatriques,
Membre de l'Académie de Pharmacie,
Chevalier de l'Ordre National du Mérite,
Officier des Palmes Académiques.

Nous avons pu apprécier la clarté et la minutie de votre enseignement.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

Mademoiselle le Professeur S. LARCEBAU

Professeur sans chaire de Toxicologie ,

Licencié és Sciences ,

Chevalier des Palmes Académiques .

Vous nous faites aujourd'hui l'honneur de siéger dans ce jury de thèse .

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre respectueuse admiration .

Monsieur P. AUMONIER.

Maître de Conférence Agrégé de Pharmacie Galénique (Stagiaire) ,
Pharmacien des Hôpitaux.

Nous vous remercions de l'aide précieuse et de l'amicale bienveillance que vous avez toujours manifestées à notre égard.

Nous vous sommes infiniment reconnaissante de nous avoir permis d'être , au-delà de l'assistanat, votre collaborateur et surtout votre élève.

Nous esperons mériter la confiance que vous ne cessez de nous témoigner.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. QUILICHINI

Professeur de Pharmacie Galénique et Pharmacologie,
Docteur ès Sciences,
Docteur en Médecine,
Officier des Palmes Académiques,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Monsieur,

Vous avez bien voulu nous inspirer ce sujet de thèse.

Comme étudiante, vous nous avez initiée à la Pharmacie Galénique. Assistante, nous avons continué à profiter de la richesse de votre enseignement.

Nous vous assurons de notre profond respect.

I - INTRODUCTION

A. Définition des comprimés

Si l'on se réfère à la définition de la Pharmacopée Française (Codex 1965) :

"les comprimés sont des préparations de consistance solide obtenus par agglomération sous pression d'une ou plusieurs substances médicamenteuses additionnées ou non d'adjuvants ;
ils sont de forme variable, la plus fréquemment rencontrée étant cylindrique et aplatie. Les différents constituants des comprimés (diluants, agglomérants, désintégrants, absorbants, lubrifiants ...) sont, si besoin est, convenablement pulvérisés puis mélangés soigneusement avant la compression."

Les comprimés peuvent être colorés au moyen des matières colorants autorisées.

La Pharmacopée Belge V décrit les comprimés "comme des préparations solides, de forme et de poids divers, obtenus par compression de substances médicamenteuses additionnées ou non de substances adjuvantes. Ils se présentent le plus souvent sous l'aspect de disques à surface plane ou bi-convexe."

B. Historique

La voie orale est la manière la plus simple d'absorber un médicament et par cette voie, la forme la plus commode est assurément le comprimé qui permet l'absorption de principes actifs en quantité importante sous un faible volume.

Aussi, bien avant que la technique ait permis de réaliser cette forme, la pilule qui fut son prédécesseur, a connu à travers les âges un emploi constant. Les Grecs préparaient déjà des médicaments que les Romains baptisèrent "pilulae".

C'est un médecin et pharmacien français, JEAN de RENOU qui, en 1608, conseilla de dorer les pilules pour masquer leur goût souvent amer. Il introduisit également le mot "tabella" pour désigner une forme spéciale de pastille.

C'est seulement en 1843 que l'anglais BROCKEDON fit breveter la première presse à comprimer, mais, en fait, ces machines ne furent fabriquées qu'en 1875 aux U.S.A. par REMINGTON.

Depuis son apparition, la forme "comprimés" n'a cessé de se développer et c'est par millions que les comprimés (ou les dragées qui en sont le prolongement) se fabriquent et se consomment quotidiennement.

Ce succès tient à l'ensemble de leurs qualités.

C. Place parmi les autres formes

Si l'on compare les différentes présentations des ingrédients actifs : pilules, comprimés, gélules, on peut établir avec CUENCA (8) le tableau comparatif suivant :

	PILULES	COMPRIMES	GELULES
Facilité de fabrication	+	+ + +	+ +
Facilité d'ingestion	+	+	+
Dosage des principes	+	+ + +	+ +
Conservation	+	+ +	+ + +

\+ : difficile
++ : facile
+++ : tres facile

II - ETUDE THEORIQUE

A. Rappel sur l'agglomération

L'agglomération d'une substance pulvérulente apparait schématiquement comme l'opération inverse de la pulvérisation.
Elle exige une forte pression qui s'exerce dans un volume limité, par des pistons nommés "poinçons" se déplaçant dans un cylindre appelé "matrice". La solidité atteinte doit permettre au comprimé d'être manipulé et conditionné sans dommage, mais aussi de se dissoudre ou se déliter rapidement au contact de l'eau et des sucs digestifs. Lorsqu'on décolle très proprement une lamelle d'un morceau de mica, on peut la remettre en place aussitôt par une pression modérée ; Il se reconstitue un seul bloc et ce bloc est transparent.
Certaines substances cristallines se compriment directement sous une pression de quelques tonnes ; mais il est exceptionnel qu'elles conduisent à des comprimés transparents. Cette qualité résulte d'une restructuration de la masse d'ailleurs beaucoup trop complète pour autoriser une bonne désintégration ultérieure.
Si maintenant , nous pressons un mélange de poudres, les comprimés obtenus sont opaques. C'est que, si forte que soit la pression, il y a seulement quelques points de contact intime, nous allions dire moléculaire, et de l'air reste emprisonné dans la masse entrainant l'opacité.

L'art de comprimer revient à supprimer ces vides ou à les remplir d'un "adjuvant" doué de propriétés agglutinantes. De l'adjuvant on attend bien d'autres qualités :

- il servira de "diluant" des principes actifs.
- il devra fixer l'humidité accidentellement rencontrée au cours de la conservation,
- il devra lubrifier le mélange pour assurer son écoulement régulier dans les trémies des machines,
- il devra éviter l'adhérence du comprimé aux matrices et poinçons,
- il devra se gonfler ou se dissoudre dans l'eau et les sucs digestifs et favoriser le délitement du comprimé, ce qui entraîne une action thérapeutique plus intense et plus rapide.

Jamais une substance ne possède toutes ces propriétés à la fois. Les "agents diluants, agglutinants, lubrifiants, désintégrants" sont très nombreux et la composition des poudres à comprimer est très complexe. Le choix de ces produits dépend dans la plus large mesure des principes actifs à utiliser ou à associer dans un comprimé. Nous étudierons d'abord le mécanisme de l'agglomération et la physique de la compression avant de passer en revue les diverses fonctions de l'adjuvant, elles mêmes assujeties aux exigences des principes actifs. Nous citerons seulement et nous critiquerons au passage les adjuvants traditionnels, choisis pour l'obtention des comprimés par les procédés de granulation sèche ou humide (sujet qui n'est pas traité ici) et

nous nous tournerons vers les qualités requises et les perspectives offertes par les produits modernes utilisés pour l'obtention des comprimés par le procédé que nous développons ici : la compression directe.

B. Mécanisme de l'agglomération

1°/ Création de liaisons cristallines

La forme cristalline des particules de poudre exerce un rôle déterminant. LAZARUS et LACHMAN (27), dans leur étude portant sur les facteurs physiques qui influencent la compressibilité des cristaux de forme parallépipédique, ont montré que ceux présentant à leur surface de nombreux pans coupés à angle droit et rassemblés en paquets plus ou moins compacts, étaient beaucoup plus facilement compressibles que les cristaux de forme voisine de la sphéricité ne présentant pas de faces planes distinctes.

Le rôle de la forme cristalline peut aisément s'expliquer par le fait que les particules de forme parallépipédique présentent, pour un même volume, des surfaces beaucoup plus importantes que les formes sphériques et cubiques. Tout semble se passer, dit JAMINET (23), comme si l'importance des surfaces mises en jeu déterminait l'intensité des forces de cohésion.

La présence d'eau de cristallisation ou d'inclusion favorise aussi la compressibilité des poudres. Elle facilite, comme l'ont montré SHOTTON et RESS (44) sur le chlorure de sodium, la répartition des forces de pression exercées au niveau de la masse de poudre comprimée au même titre que les lubrifiants.

La densité apparente qui dépend très étroitement des caractères granulométriques de la matière et plus particulièrement des irrégularités de surface de ces particules représenterait un critère d'appréciation de la compressibilité des poudres.

Les matières pulvérulentes de densité apparente élevée, c'est à dire les matières dont la forme cristalline apparaitrait voisine de la sphéricité, seraient dans de nombreux cas difficiles à comprimer directement ; selon LAZARUS & LACHMAN (27), une densité apparente supérieure à 1,0 serait, dans le cas particulier des cristaux de chlorure de potassium, défavorable.

Le rôle déterminant exercé par l'importance des surfaces des matières soumises à la compaction apparaît encore dans les caractères de plasticité de certaines matières. Par plasticité, on entend : la propriété que possèdent certaines substances de subir sous l'action des forces de compression auxquelles on les soumet, une déformation plastique, c'est à dire permanente qui entraîne une augmentation de leur surface et favorise de ce fait leur cohésion. Les amidons et plus particulièrment l'amidon de pomme de terre, présentent cette propriété.

Des études récentes sur la déformation plastique des matériaux destinés à la compression par SHLANTA & MILOSOVICH (43) démontrent que la tendance des matériaux à subir une déformation plastique dépend surtout de la nature de ces derniers. Le chlorure de potassium subirait une déformation de caractère plastique plus marquée que le citrate expliquant une meilleure compressibilité du premier.

2°/ Créations de forces de VAN DER WAALS

D'après TURBA & RUMPF (50), les forces de cohésion qui interviennent en ordre principal dans l'agglomération des poudres seraient représentées en grande partie par des forces d'attraction de Van der Waals

Selon RUMPF (41) l'intensité de ces forces de cohésion peut s'exprimer par la relation :

$$F = \frac{A \cdot d}{24\ a^2} \qquad \text{si } a < 1000\ \text{Å}$$

dans laquelle :

A = constante caractéristique de la matière

d = diamètre des particules de matière

a = espace entre les particules de matière c'est à dire la distance moyenne entre ces particules.

Ces forces n'atteignent leur valeur maximum que si des surfaces suffisamment importantes de matière sont rapprochées à des distances extrêment faibles, de l'ordre de 10 Å au maximum, que seul l'apport de pression élevées permettra d'atteindre.

La tendance des particules de matière à se rompre et à produire de ce fait de nouvelles surfaces de contact semble également intervenir pour une très grande part dans la cohésion des poudres.
Les propriétés agglutinantes du lactose dont certaines variétés sont utilisées comme liant sec dans la compression directe sont probablement dûes à la caractéristique que possède cette substance, quand elle est soumise à des pressions croissantes, d'augmenter sa surface spécifique (HIGUCHI, ELOWE & BUSSE (14)) ce qui indique clairement la formation de surfaces nouvelles.

3°/ Enchevêtrement de fibres flexueuses

Les substances filamenteuses ou de forme irrégulière permettent la formation de liaisons par enchevêtrement.

C. Physique de la compression

ROLAND (40) dans son article distingue les aspects suivants :

- la statique de la compression
- la dynamique de la compression

1°/ Statique de la compression

La compression pharmaceutique vise à réduire le volume d'un mélange de particules en une forme géométrique bien déterminée et en une tablette cohérente modifiant ainsi :

- la densité du mélange

- sa porosité
- sa surface spécifique

Nous allons donc étudier ces 3 paramètres.

a) La densité

La densité $\rho = \frac{M}{V}$ dépend du volume apparent et du tassement.

Le volume total qu'occupe une poudre se décompose en trois parties :

- un volume Vs substance réellement présente
- un volume Vi intergranulaire libre
- un volume Vi' intragranulaire libre.

La densité granulaire peut être mesurée au moyen d'un picnomètre à Hg ; ce métal pénètre dans les pores intergranulaires non dans les pores intragranulaires qui sont en général inférieurs à 20 microns de diamètre. Ce diamètre minimum des pores dans lesquels il pénètre est lié à la pression P exercée par la relation :

$$\varnothing = \frac{4\sigma}{P}$$

σ = tension superficielle. (celle du Hg est très élevée)

La densité réelle se mesure par un densimètre à hélium.

Ce gaz pénètre dans tous les pores et canalicules.

On détermine la différence de pression entre un volume constant

d'helium détendu d'une part dans une enceinte vide, d'autre part dans la même enceinte, après qu'on y ait introduit un échantillon de poudre dégazée.

La densité apparente est déterminée à l'éprouvette graduée dans les conditions de détermination du volume apparent.

b) La porosité

La porosité est définie par le rapport suivant :

$$\varepsilon = \frac{\text{Volume vide}}{\text{Volume total}}$$

On distingue :

$$\text{La porosité totale} = \frac{V - Va}{V} = I - \frac{Va}{V} = I - \frac{\rho a}{\rho r}$$

V : volume apparent

Va : volume réel

ρa : porosité apparente

ρr : porosité granulaire $= I - \frac{\rho \text{ granulaire}}{\rho \text{ réelle}}$

c) La surface spécifique (S.S.A. ou specific surface Area et sa mesure)

A mesure que la pulvérisation se poursuit la taille des grains diminue, il s'établit une relation entre cette taille et la surface spécifique du produit.

Définition de la surface spécifique : C'est la surface totale de l'unité de masse ; elle s'exprime en cm^2/g. Elle augmente avec la division. Elle peut être évaluée par les deux principales catégories de méthodes suivantes :

- par permé abilimétrie
- par la méthode B.E.T.

. Par perméabilimétrie : la circulation d'air au travers d'une couche de poudre d'épaisseur donnée est fonction de la porosité, elle-même dépendante de la surface spécifique. La formule qui s'applique ici est :

$$S = \frac{14}{P}\sqrt{\frac{\varepsilon^3}{(1-\varepsilon)^2}\cdot\frac{\Delta P}{\rho}\cdot\frac{1}{\eta U}}$$

S = surface spécifique

P = masse volumique de la poudre

ε = porosité = $\frac{\text{volume des vides}}{\text{volume total}}$

ΔP = perte de charge dans la couche de poudre.

e = épaisseur

η = viscosité de l'air

U = vitesse au travers de la couche.

Les appareillages sont dûs à LEA & MURSE où l'on mesure avec deux manomètres la perte de charge et le débit d'air pendant un intervalle de temps donné. On peut opérer à porosité constante en maintenant la poudre à l'aide d'un piston pour maintenir également constante l'épaisseur.

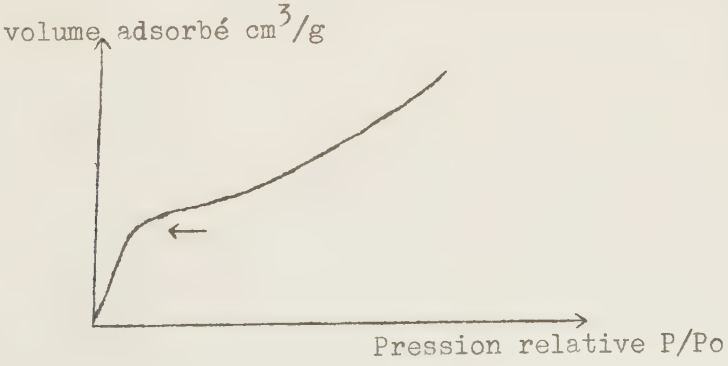
Par la méthode B.E.T. : absorption physique de gaz

Lorsqu'on a fait le vide sur un corps poreux ou pulvérulent, il abandonne des gaz ou vapeurs, le processus étant facilité par une élévation thermique. Inversement, si l'on introduit au dessus du corps dans l'enceinte vide une quantité connue de gaz, la pression qui s'établit est inférieure à celle attendue par suite d'une adsorption purement physique. Cette adsorption ne dépend, ni de la nature chimique du solide, ni de celle du gaz mais de la surface spécifique du solide, de la pression, de la température et de la dimension des molécules du gaz.

Pour une pression donnée les gaz s'adsorbent en quantités d'autant plus grandes qu'ils sont plus près de leur point de liquéfaction.

On va donc déterminer l'isotherme d'adsorption d'un gaz inerte comme l'azote à une température correspondant à son point d'ébullition.

Lorsqu' on trace le diagramme du volume adsorbé en cm^3/g en fonction de la pression relative P/Po où Po et la tension de vapeur de l'azote liquide à la température de l'expérience, il possède l'aspect suivant :



La concavité correspond à l'établissement rapide d'une couche monomoléculaire sur toute la surface. Après saturation de cette monocouche le volume de gaz que peut adsorber la poudre est donnée par l'équation de BRUNAUER, EMMET & TELLER (B.E.T.)

$$\frac{P}{V(Po - P)} = \frac{1}{VmC} + \frac{C - 1}{VmC} \cdot \frac{P}{Po}$$

V = volume d'azote absorbé en ml/g à la pression P

Vm = volume adsorbé par la monocouche

Po = tension de vapeur de l'azote liquide à la température de l'expérience

C = constante exprimant la différence entre la chaleur d'adsorption et celle de liquéfaction de l'azote.

Cette équation est de la forme :

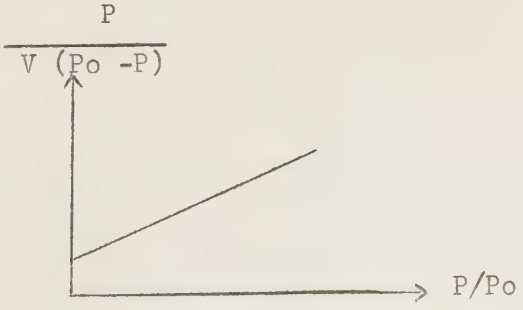
$$Y = b + ax$$

dans laquelle l'ordonnée à l'origine $b = \frac{1}{Vm\ C}$

la variable $x = \frac{P}{Po}$

la fonction $y = \frac{P}{V\ (Po - P)}$

effectivement en exprimant y en fonction de x on obtient le diagramme ci-dessous :



de sorte qu'en déterminant les valeurs a et b on obtient le volume d'azote nécessaire pour saturer la monocouche.

En effet :

$$\cdot\ a + b = \frac{C - 1}{Vm\ C} + \frac{1}{Vm\ C} = \frac{1}{Vm\ C} + \frac{C}{Vm\ C} - \frac{1}{Vm\ C}$$

$$\cdot\ a + b = \frac{C}{Vm\ C} \qquad \text{où C est une constante}$$

Connaissant ce volume nécessaire pour la monocouche. On obtient la surface spécifique par la relation suivante :

$$S = \frac{Am \times N \times \sqrt{m}}{\text{vol. moléculaire}}$$

où : Am = 16,2 Å surface d'une molécule d'azote

N = nombre d'AVOGADRO

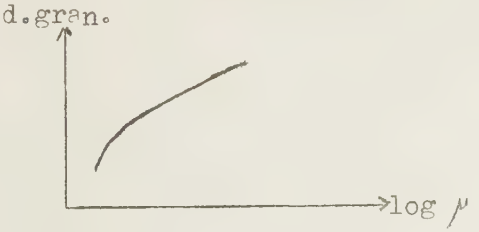
Vm = volume de la monocouche

volume moléculaire = 22 400 ml

d'où $S = 4,35 \times Vm$

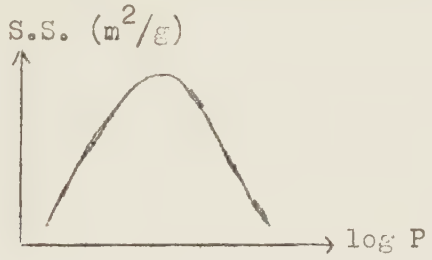
d) Modification de la densité, de la porosité et de la surface spécifique au cours de la compression. ROUQUEROL (39)

-Densité : La densité vraie n'est pas modifiée mais la densité apparente et la densité granulaire augmentent avec la force de compression, par suite de l'élimination de l'air des cavités inter-particulaires et intra-granulaires.



-Porosité : La porosité diminue linéairement en fonction du logarithme de la force de compression.

-Surface spécifique : La variation de la surface spécifique en m^2/g en fonction du logarithme de la pression est représentée par une courbe passant par un maximum. La branche ascendante correspond à une augmentation de surface par écrasement.



Depuis quelques années dans les littératures américaine, anglaise, et allemande, plusieurs publications ont attiré l'attention sur le problème de la dimension des particules. C'est la raison pour laquelle nous avons donné une place importante à la granulométrie dans ce chapitre sur la statique de la compression.

2°/ La granulométrie

Un des problèmes de la fabrication des comprimés réside dans l'utilisation des poudres et notamment en fonction de leur écoulement régulier dans les trémies des comprimeuses, afin d'obtenir des comprimés de poids constant.

Ce pouvoir de glissement que les Anglo-saxons appellent "flow-property" doit donc être déterminé avec précision.

Le pouvoir de glissement des particules d'une poudre peut être estimé par la mesure de "l'angle de repos de la poudre" selon TRAINA (19). Cette méthode sera décrite au chapitre de la détermination du pouvoir d'écoulement des poudres.

A la propriété de glissement s'ajoute une certaine adhérence des poudres aux éléments de métal. Ce pouvoir "adhésif" provoque des phénomènes de collage notamment dans les zones mortes des organes de brassage ou sur les poinçons des comprimeuses.

JAMINET (15) lors du quatrième colloque de Pharmacie Industrielle à GAND (1965) sur la granulométrie et son importance en technologie galénique indique un procédé simple qui consiste à déterminer dans des conditions bien précises la quantité d'une prise d'essai donnée de matériau restant adhérente aux parois d'un récipient de verre après un temps d'agitation déterminé.

Dans un petit pèse filtre taré déposer un gramme de poudre exactement pesé. Agiter pendant 5 minutes puis laisser écouler librement, sans imprimer de secousse, le contenu du pèse filtre. Calculer l'indice d'adhésivité, en vue de l'exprimer en % de matériel fixé, en multipliant par 100 la quantité trouvée. L'auteur fait une distinction entre :

- les substances où les forces d'attraction interparticulaire dominent et où la diminution de la taille des particules par broyage entraine une augmentation de leur "stickability", ou tendance au collage [ANDREASEN (2)].

- Les substances où les forces de répulsion sont les plus intenses et où la diminution de la taille des particules entraîne une amélioration du pouvoir de glissement et une réduction de la capacité au collage.

Exemple : influence de la durée de broyage du méprobamate sur l'angle de repos et l'indice d'adhésivité.

Durée de broyage en mn	Angle de repos en d°	Indice d'adhésivité en %
0	52° 13 mn	79,2
15	48° 16 mn	41,3
30	41° 50 mn	30,4
45	38° 39 mn	24,8

L'addition des adjuvants qui se fixent à la surface des particules et neutralisent les forces d'attraction, améliore considérablement le glissement, particulièrement dans le cas où l'on ne peut agir sur la dimension des particules. L'étude des divers adjuvants nous fixera sur ce point.

Un certain nombres d'accidents peuvent survenir en cours de compression : des comprimés imparfaits sont parfois obtenus et ces mauvais résultats portent les noms de grippage, décallotage, écaillage, laminage, fissuration ou collage.

La granulométrie joue souvent un grand rôle en permettant d'éviter ces accidents, qui sans être sérieux sont toujours ennuyeux.

Ainsi le phénomène de <u>décallotage</u> (le comprimé, au cours de son éjection, se brise au niveau de ses calottes suivant un plan perpendiculaire à la direction de la compression.) peut être occasionné par une quantité insuffisante de liant, ou à de l'air enfermé dans le comprimé. En raison de leur grande surface spécifique, les particules très fines absorbent à leur surface une quantité d'air très supérieure à celle que peuvent absorber des particules plus grosses. Au cours de la compression, cet air inclus tend à s'échapper par les espaces libres entre les poinçons et la matrice suivant des directions presque parallèles aux faces des poinçons et, empêche dans ces zones une cohésion suffisante des particules. Les poinçons concaves empêchent davantage l'échappement de l'air que les poinçons à face plane.

2°/ La granulométrie

Un des problèmes de la fabrication des comprimés réside dans l'utilisation des poudres et notamment en fonction de leur écoulement régulier dans les trémies des comprimeuses, afin d'obtenir des comprimés de poids constant.

Ce pouvoir de glissement que les Anglo-saxons appellent "flow-property" doit donc être déterminé avec précision.

Le pouvoir de glissement des particules d'une poudre peut être estimée avec facilité à l'aide d'un appareillage simple : la mesure de "l'angle de repos de la poudre" TRAIN (49), procédé qui sera décrit au chapitre de la détermination du pouvoir d'écoulement des poudres.

A la propriété de glissement s'ajoute une certaine adhérence des poudres aux éléments de métal. Ce pouvoir "adhésif" provoque des phénomènes de collage notamment dans les zones mortes des organes de brassage ou sur les poinçons des comprimeuses.

JAMINET (15) lors du quatrième colloque de Pharmacie Industrielle à GAND (1965) sur la granulométrie et son importance en technologie galénique indique un procédé simple qui consiste à déterminer dans des conditions bien précises la quantité d'une prise d'essai donnée de matériau restant adhérente aux parois d'un récipient de verre après un temps d'agitation déterminé.

Dans un petit pèse filtre taré déposer un gramme de poudre exactement pesé. Agiter pendant 5 minutes puis laisser écouler librement, sans imprimer de secousse, le contenu du pèse filtre. Calculer l'indice d'adhésivité, en vue de l'exprimer en % de matériel fixé, en multipliant par 100 la quantité trouvée. L'auteur fait une distinction entre :

- les substances où les forces d'attraction interparticulaire dominent et où la diminution de la taille des particules par broyage entraine une augmentation de leur "stickability", tendance au collage ANDERSEN (2).
- Les substances où les forces de répulsion sont les plus intenses et où la diminution de la taille des particules entraîne une amélioration du pouvoir de glissement et une réduction de la capacité au collage.

Exemple : influence de la durée de broyage du méprobamate sur l'angle de repos et l'indice d'adhésivité.

Durée de broyage en mn	Angle de repos en d°	Indice d'adhésivité en %
0	52° 13 mn	79,2
15	48° 16 mn	41,3
30	41° 50 mn	30,4
45	38° 39 mn	24,8

L'addition des adjuvants qui se fixent à la surface des particules et neutralisent les forces d'attraction, améliore considérablement le glissement, particulièrement dans le cas où l'on ne peut agir sur la dimension des particules. L'étude des divers adjuvants nous fixera sur ce point.

Un certain nombres d'accidents peuvent survenir en cours de compression : des comprimés imparfaits sont parfois obtenus et ces mauvais résultats portent les noms de grippage, décacollatage, écaillage, laminage, fissuration ou collage.

La granulométrie joue souvent un grand rôle en permettant d'éviter ces accidents, qui sans être sérieux sont toujours ennuyeux.

Ainsi dans le phénomène de décallotage (le comprimé au cours, de son éjection, se brise au niveau de ses colottes suivant un plan perpendiculaire à la direction de la compression.) peut être occasionné par une quantité insuffisante de liant, ou à de l'air enfermé dans le comprimé. En raison de leur grande surface spécifique, les particules très fines absorbent à leur surface une quantité d'air très supérieure à celle que peuvent absorber des particules plus grosses. Au cours de la compression, cet air inclus tend à s'échapper par les espaces libres entre les poinçons et la matrice suivant des directions presque parallèles aux faces des poinçons et, empêchant dans ces zones une cohésion suffisante des particules. Les poinçons concaves empêchent d'avantage l'échappement de l'air que les poinçons à face plane.

Le laminage est en relation avec le décallotage, dû à une quantité plus grande d'air contenue dans le comprimé. Cet état est exagéré par de grandes vitesses.

Le grippage est en général dû à un manque de lubrification. Les comprimés adhérent, se coincent ou se déchirent dans la matrice.

Les comprimés ont des bords rugueux ou rayés verticalement. Ils manquent de poli, et sont souvent "criqués" sur le bord supérieur.

Pour éviter ces inconvénients, nous savons toute l'importance que l'on doit attacher au choix judicieux du lubrifiant et à sa concentration.

Le collage, s'il est dû parfois à un mélange mal lubrifié, il est souvent provoqué par un taux d'humidité trop élevé du mélange ou de l'air ambiant. L'analyse de l'humidité et des essais préliminaires doivent toujours être effectués pour de nouvelles formules.

a) Méthodes de détermination du diamètre des particules des poudres.

1 - Par tamisage

On emploi pour cette détermination deux types d'instruments :

- les tamis calibrés qui permettent la mesure des particules allant de plusieurs millimètres à 150 microns.

Le système est constitué par un ensemble de tamis superposés d'ouverture de maille croissante du bas vers le haut mû par un dispositif d'agitation approprié. L'échantillon est placé sur le tamis supérieur et agité pendant un temps déterminé. On pèsera chacune des parties refusées et on notera les poids trouvés en % pour obtenir les données nécessaires à l'établissement des caractères granulométriques de la matière examinée.

- Classement par courant d'air

- La méthode du classeur à courant d'air (Alpine A 200 LS, Augsburg Allem.) permet la détermination du diamètre des particules de 300 microns et plus à 15 microns.

Une prise d'essai est disposée entre un tamis interchangeable et un couvercle, de manière à être mise en suspension dans l'espace compris entre le tamis et le couvercle par un dispositif d'amenée d'air approprié. Ce dispositif est constitué par une fente longitudinale de longueur égale au rayon du tamis, animée d'un mouvement de rotation autour d'un axe central. La sélection, à partir du mélange pulvérulent en suspension dans le courant d'air, des particules de dimensions inférieures aux ouvertures du tamis est opérée à l'aide d'un système d'aspiration.

Ces deux méthodes sont décrites par JANINET & HESS (22).

Expression graphique des résultats d'analyse granulométrique

On emploie de préférence des procédés graphiques utilisant des papiers spéciaux dits "de probabilité" : papiers Carl SCHLEICHER & SCHULL

n° 424 pour la distribution normale

n° 4405 pour la distribution logarithmico-normale.

2 - Par sédimentation en phase liquide

Pour un domaine de taille inférieure, c'est à dire de l'ordre de 1 à 40 microns, il faudra recourir à des méthodes par sédimentation. Lorsque des substances devront parvenir à un très grand état de finesse, lorsqu'il faudra accroître leur pouvoir adsorbant (talc ou kaolin) ou augmenter leur vitesse de résorption (antibiotiques), on devra en effet contrôler le degré de broyage (micronisation).

Les méthodes d'analyse par sédimentation ont été inspirées par la loi de STOKES :

$$V = \frac{h}{t} = \frac{2r^2 \, (dp - ds) \cdot g}{9\eta} \qquad (I)$$

v = vitesse de chute de la particule en cm. sec.

h = hauteur de chute en cm.

t = temps de chute en secondes.

r = rayon de la particule en cm.

dp= densité des particules en gr. cm.

ds= densité du solvant employé en gr. cm.

g = accélération dûe à la pesanteur (981 cm/sec.)

η = viscosité du liquide de sédimentation en gr/cm/sec.

En transformant cette formule de la manière suivante :

$$t = \frac{9\eta - h}{2r^2 (dp - ds)\, g} \qquad (II)$$

on pourra déterminer les intervalles de temps au bout desquels toutes les particules de rayon égal ou supérieur à une valeur donnée r auront sédimenté d'une hauteur h au sein d'un liquide de densité et viscosité déterminé

Cette formule permet d'établir le plan d'analyse à l'aide de la pipette d'ANDREASEN. Pour cela, nous devrons nous référer à l'exemple numérique tiré de l'ouvrage de MUNZEL, BUCHI & SCHULTZ (30) sur la sédimentation d'un échantillon de kaolin.

- Présentant l'avantage d'être automatique et d'éviter l'apparition de trouble au sein du liquide de sédimentation, une autre méthode utilise une balance de sédimentation.

Elle se compose d'une plaque de sédimentation disposée à la base d'une éprouvette destinée à recevoir une suspension du produit à analyser et reliée à un rouleau d'enregistrement sur lequel les augmentations de poids subies par la plaque sous l'action des quantités croissantes de particules qui s'y déposent sont transcrites automatiquement.

Les accroissements de poids que subit la plaque au cours du temps sont représentés sous la forme d'une courbe de sédimentation, permettant l'établissement de la courbe granulométrique de la substance analysée.

3 - Par sédimentation dans l'air

Cette méthode est utilisée avec les substances pour lesquelles il est difficile de trouver un liquide ne les dissolvant pas.
L'appareil utilisé, le "Micromérographe" (Franklin Electronics Bridgeport USA) se compose d'une colonne de sédimentation de 2 mètres de haut au sommet de laquelle on introduit la substance à analyser après passage dans un dispositif destiné à rompre les agglomérats éventuels.

4 - Méthode utilisant la variation de résistance du courant électrique.

Cette méthode plus rapide, utilisant le "Coulter-Counter" couvre un domaine de mesure allant de 0,2 à 300 microns.
Le principe de cette méthode décrit par NEUTELINGS & POLDERMAN (31) repose sur la mesure des variations de résistance produites par l'interposition de particules dans le courant électrique établi entre deux électrodes immergées au sein d'un liquide conducteur, le plus souvent NaCl à 1 %.

5 - Méthode microscopique

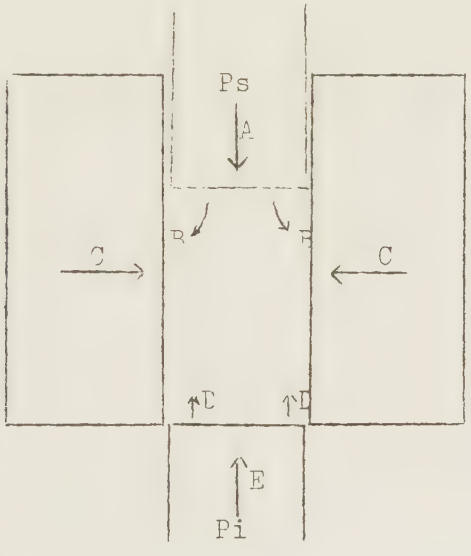
Ces méthodes utilisent les micromètres classiques, qui permettent de mesurer des particules de 1 à 40 microns, mais leur temps de détermination est long. Un nouvel appareil "analyseur de dimensions de particules" d'après ENDTER ; CARL ZEISS, Oberkocher/Wurtt Allemagne (12) permet d'analyser très rapidement un grand nombre de particules par examen d'un agrandissement transparent d'une micro photographie.

On peut faire apparaître sur l'agrandissement une tache lumineuse ronde bien délimitée dont le diamètre peut être modifié par réglage du diaphragme iris et dont la surface peut être ainsi rendue égale à celle des différentes particules.

3°/ Dynamique de la compression

1 - Répartition des forces au cours de la compression.

NELSON (31), au moyen d'une machine à comprimer spéciale, dotée d'un poinçon latéral inséré sur la matrice, a été amené à proposer un schéma de la distribution des forces et à considérer la dynamique d'une opération de la façon suivante :



La force du poinçon supérieur A est transmise selon les lignes de forces B. La matrice y réagit en opposant la force C sur sa paroi. La force E du poinçon inférieur est toujours plus faible que la force A du poinçon supérieur, car il s'établit une résistance D au mouvement descendant du granulé, et cette force D est égale à la différence entre les forces A et E aux poinçons supérieur et inférieur (cf. figure) Cette force D dépendra du coefficient de friction (inversement proportionnel au degré de lubrification) entre la paroi de la matrice et le granulé, ainsi que de la pression P transmise à la paroi de la matrice :

$$D = A - E = \mu P$$

- Sur le plan dynamique on peut donc dire que l'opération de compression à pour effet de répartir les forces de liaison à l'intérieur d'un mélange de granulés. Cette distribution des forces de liaison est rendue inégale par suite de la friction des particules le long des parois et aboutit à une structure hétérogène. Ces considérations dynamiques qui peuvent sembler très théoriques, permettent de mieux comprendre certains points particuliers de la technologie des comprimés et des incidents de fabrication.

Le rôle du lubrifiant devient bien défini : son incorporation à pour effet de réduire la friction du matériau contre les parois de la matrice et engendre l'obtention d'un agglomérat plus homogène par suite d'une transmission plus régulière de la pression dans le compact.

D. Les adjuvants

Les adjuvants utilisés dans la fabrication des comprimés doivent répondre à un certain nombre de critères d'innocuité et de compatibilité avec les principes actifs qui leur sont associés. Alors que la pharmacopée française indique seulement que "l'agglomération sous pression d'une ou plusieurs substances médicamenteuses additionnées ou non d'adjuvants", la pharmacopée belge V précise que les comprimés "peuvent comporter une ou plusieurs substances médicamenteuses, accompagnés ou non de produits de charge, tels que des absorbants, adsorbants, agglutinants, désintégrants, humidifiants, lubrifiants et colorants autorisés. Ces produits de charge seront choisis et utilisés en vue de permettre la meilleure préparation, la plus grande facilité d'emploi et l'activité maximum de la ou des substances médicamenteuses. Ils doivent être dépourvus de toute toxicité et être compatibles avec les substances médicamenteuses en présence".

- Les pharmacopées ne précisent pas encore que les excipients employés doivent être dépourvus de tout germe pathogène.

Cependant, depuis la découverte des salmonelles dans des comprimés à base de thyroïdine [KALLINGS (25)] et de germes divers dans certains excipients de comprimés [PEDERSEN & ULRICH (36)], il est certain que, dans un avenir très proche, des dispositions seront prises en vue d'éviter toute contamination des formes d'administration par voie orale.

1°/ Principaux adjuvants et leurs fonctions - DOUHAIRIE (10) -

a) Les diluants

Ils ont pour rôle de "faire du volume". Ils sont exigés par la nécessité technique quand le principe actif possède une activité spécifique élevée et qu'il en faut très peu.

Parmi ceux-ci nous pouvons citer :

- le carbonate de calcium lourd ou léger
- le phosphate de calcium bi ou tri-calcique
- le sulfate de calcium
- le carbonate de magnésium
- la magnésie hydratée ou calcinée
- le kaolin
- les amidons de blé, de maïs, de riz, la fécule de pomme de terre
- le chlorure de sodium
- le saccharose
- le lactose

- le dextrose
- le mannitol
- le sorbitol et autres sucres
- la lévilite, gel de silice en poudre, qui a tendance à communiquer une certaine dureté au comprimé

Seront particulièrement retenus dans le cadre de la compression directe en plus de l'amidon de maïs déjà cité :

- le lactose atomisé (ou spray-dried)
- et certaines variété microcristallines de lactose (produits type FP 11 ; FP 12 ; FP 13)

Nous allons étudier plus en détail ces derniers diluants.

- Lactose atomisé ou Spray-dried

On l'obtient de la même façon que le lactose normal ; mais au lieu de procéder à la cristallisation et à l'essorage par centrifugation, on dessèche la solution par la méthode de pulvérisation dite "Spray-drying".

Le lactose S.D. contient des impuretés de l'eau mère évaporée lors du séchage, soit environ 8 % de produits amorphes.

Les particules de lactose S.D. mesurent de 100 à 120 microns. Elles sont directement compressibles et les comprimés obtenus ont une dureté supérieure à celle des comprimés classiques. Cette méthode de Spray-drying permet aussi d'obtenir à partir d'autres produits des mélanges homogènes de petites particules sphériques miscibles à la substance médicamenteuse et directement compressibles.

Il faut cependant noter que la fonction aldehydique du lactose peut être à l'origine de nombreuses incompatibilités, par exemple la réduction des composés arsenicaux en arsenic noir et le brunissement des comprimés renfermant des substances aminées, comme l'amphétamine et ses sels. (BROWNLEY & LACHMAN (4)).

Le lactose atomisé renferme aussi des quantités assez importantes de 5 hydroxyméthyl - 2 - furaldéhyde, jugé responsable de certains brunissements. Le mannitol évite ces inconvénients.

- Produits type FP : FP 11, FP 12, FP 13 :

Selon PADIS, COTTE & DUBOIS (34), le lactose atomisé pourrait être remplacé avantageusement par des produits d'origine lactée, (excipients FP) qui sont obtenus en séchant par dispersion le lactosérum, sous-produit de fabrication des fromages. Ces produits dont la forme des particules se rapproche de la sphéricité permettraient selon ces auteurs de réaliser des conditions d'écoulement très favorables à la fabrication directe des comprimés, même à l'aide de comprimeuses alternatives où la forme des trémies distributrices ne se prête en général pas à des conditions d'écoulement optimales.

Ces trois FP sont fabriqués par atomisation d'un lactosérum obtenu dans des conditions particulières et enrichi en m tières azotées. Ils se présentent sous la forme de poudres blanches, fines, à saveur douce, entièrement solubles dans l'eau à pH 6,5 et légèrement hygroscopiques.

La composition de ces trois matières premières est assez voisine mais diffère essentiellement par les teneurs en lactose et en matières azotées, le taux des sels minéraux restant à peu près constant.
Les FP se comportent comme des excipients intéressants, utilisables soit comme agglutinants, liants ou diluants.
La fabrication de comprimés est réalisable par l'addition d'un FP convenablement choisi et en des proportions également étudiées. Dans de nombreux cas il peut être utile, selon les matières premières de faire une précompression.

Exemple de formule par compression directe

FP 13	33 gr
Phosphate tricalcique	33 gr
Amidon de maïs	17 gr
Talc	17 gr

Ce mélange permet une bonne alimentation et une bonne compression. Les comprimés obtenus sont beaux, durs, non friables (dureté 10 kg) et le délitement complet dure 1/4 d'heure.

b) Les agglutinants ou liants

Les agglutinants sont des substances capables de favoriser la liaison des particules de poudre qui ne pourraient s'agglomérer entre-elles quelle que soit la force de pression exercée pour provoquer leur cohésion.

Leur choix est délicat car ces adjuvants peuvent selon leur nature ou la concentration à laquelle ils sont employés dans le mélange fournir des comprimés dont les caractéristiques seront très différentes. Il faudra donc, notamment dans le cas de la compression directe effectuer un choix judicieux et déterminer la concentration optimale.

Parmi ces agglutinants, nous allons principalement trouver :

- des sucres, saccharose, glucose, employés seuls ou sous forme de solutions (déjà cités comme liants)
- des polyalcools comme le sorbitol (déjà cités comme liants)
- la gélatine
- les dextrines
- les amidons (déjà mentionnés également comme liants)
- les gommes arabique et adragante
- le P.E.G. 6000 (polyoxyéthylèneglycol de poids moléculaire 6000)
- la viscarine
- la Polyvinylpyrrolidone

Nous ne nous occuperons dans le cadre de la compression directe que des liants secs parmi lesquels nous trouvons les dérivés de la cellulose :

- AVICEL : C'est une cellulose microcristalline ne contenant pas de fibre. Il est livré en deux qualités différentes :

  . L'Avicel technique non utilisé en pharmacie

  . L'Avicel utilisé pour l'alimentation et les applications pharmaceutiques. Classé comme produit inoffensif ("Generally recognized as safe" par la FDA aux USA), il fait l'objet de

l'U.S. Patent n° 2978 146 de la FMC Corporation ; il est livré par American Viscose Division Avicel Sales, Marcus HOOK, Pennsylvania. C'est une poudre blanche à l'état sec, inodore, insipide, dont les particules glissent facilement. Elle est inerte du point de vue du métabolisme et non toxique.

L'Avicel est formé d'hydrates de carbone (polysaccharides de formule $(C_6H_{10}O_5)_n$, dont le poids moléculaire se situe entre 30000 et 50000. C'est une cellulose microcristalline de grande pureté, tirée de la cellulose du bois, dont la fraction amorphe est éliminée par hydrolyse en milieu acide. Elle est constituée d'un agglomérat de particules cristallines ayant la forme de bâtonnets rigides, longs de 10 à 50 microns et d'un diamètre de 1 à 10 microns. La grandeur des agglomérats ne dépasse pas 100 microns.

L'indice de réfraction est de 1,55.

Le diagramme de diffraction aux rayons X montre des lignes tranchées qui indiquent un état cristallin inhabituel.

La densité absolue est de 1,53 - 1,55.

Le volume de la poudre non tassée est de 0,30 - 0,80 ml/g. L'Avicel est insoluble dans l'eau, mais il y forme une dispersion. L'Avicel est un liant sec .

On obtient de bons comprimés pour des mélanges dont la teneur en principe actif dépasse 15 % du poids du comprimé ou en présence d'un principe actif finement pulvérulent et difficilement compressible tel que l'hydroxyde d'aluminium (ajouter 25 % d'Avicel).

L'intérêt capital de l'Avicel réside ainsi dans le fait que nous pouvons obtenir des comprimés par compression directe : il suffit de bien mélanger le principe actif avec l'Avicel avec ou sans lactose S.D. et une petite quantité de stéarate de Mg, en veillant à l'homogénéité du mélange, quant à la composition et à la dimension des particules. (Exemple : pour la fabrication des comprimés d'acide ascorbique, nous aurons 3 opérations au lieu de 8 par granulation humide).

Avec un mélange binaire de lactose S.D. et d'Avicel, on obtient une augmentation de la dureté, des comprimés. Pour une teneur en lactose S.D. de 40 à 50 %, il faut ajouter 1 % de stéarate de Mg pour obtenir un écoulement régulier.

L'Avicel est un produit non adhérent, à écoulement libre, et pourtant ce n'est pas un lubrifiant. Un mélange d'Avicel et de 30 % de lactose S.D. permet une compression sans addition de lubrifiant.

En présence d'un sel ionisable, formé d'un acide fort et d'une base organique, par exemple de sulfate d'amphétamine, il n'y a aucune modification dans les caractéristiques de non adhérence du mélange.

Par contre, dans le cas d'un sel d'un acide organique et d'une base forte, par exemple du phénobarbital sodé, des difficultés apparaissent lors de l'éjection des comprimés, par la formation de films adhérents au poinçon et à la matrice ENEZIAN (11).

Certaines difficultés inhérentes à la mauvaise compressibilité des substances peuvent être écartées grâce à l'emploi de l'Avicel.

C'est ainsi que la littérature mentionne la compression des vitamines. Mentionnons également le chlorhydrate d'éphédrine en employant le procédé "par briquettage". La poudre est granulée par briquettage, puis comprimée, après addition d'une nouvelle quantité de stéarate de Mg.

La formule suivante est proposée pour des comprimés d'éphédrine :

Ephédrine (chlorhydrate)	30,0 mg
Lactose S.D.	37,5 mg
Avicel	112,5 mg
Sulfate de calcium	187,5 mg
Stéarate de magnésium	3,75 mg

Un autre exemple de cas extrême est fourni par le sulfate de quinine : on peut en réaliser des comprimés selon la formule suivante :

Sulfate de quinine	300,0 mg
Lactose S.D.	60,0 mg
Avicel	150,0 mg
Sulfate de calcium	28,0 mg
Stéarate de magnésium	6,0 mg

Le mélange des poudres est granulé par briquettage. On ajoute au granulé obtenu :

Avicel ..... 50,0 mg

Stéarate de magnésium ..... 12,0 mg

et on comprime. Les comprimés ont une dureté de 14,6 USC et se délitent en 59 secondes. Leur friabilité est de 0,10 %.

Un autre exemple est fourni par les stéroïdes dont le point de fusion est de 60°C. Le traitement par voie humide et le séchage du granulé poseraient de gros problèmes de stabilité. Nous avons relevé la formule ci-après proposée :

Stéroïde type Androstène à PF 60°C	40 %
Lactose S.D.	10 %
Avicel	48 %
Stéarate de magnésium	2 %

Ici encore, le briquettage précède la compression.

- Méthylcellulose
- Ethylcellulose
- Hydroxyethylcellulose
- Hydroxypropylcellulose

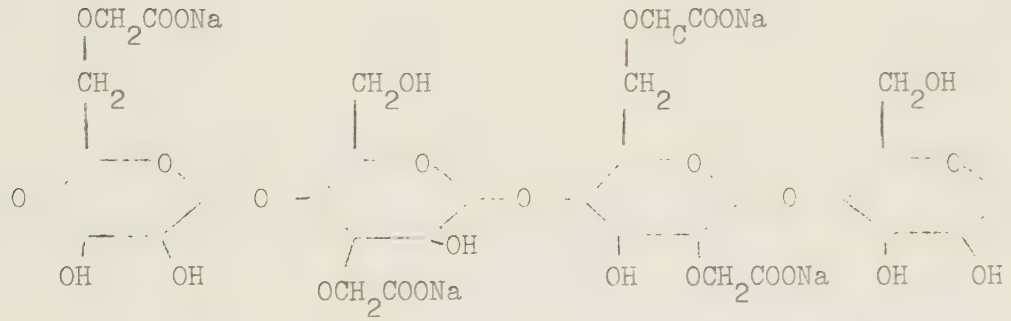
Les Carboxyméthylcelluloses sodiques

Elles sont constituées par des polymères résultant de l'action du monochloracétate de soude sur la cellulose en solution alcaline.
On rencontre sur le marché une gamme assez étendue de carboxyméthylcelluloses sodiques qui diffèrent l'une de l'autre par leur degré de substitution moyen et leur degré de polymérisation.
Le degré de substitution moyen (D S M) ou nombre de groupements carboxyméthyles par unité glucosidique se situe, pour les produits courants d'éthérification standard, à des valeurs voisines de 0,60 - 0,70 (Copagels A 10 - 25, A 25 - 50 etc .... Tyloses C, et c...)
On trouve toutefois des produits fortement éthérifiés à D S M voisin de 1,0 (Tyloses CB) de même que des produits faiblement éthérifiés comme le NYMCEL ZSB 10 de D S M voisin de 0,20 généralement employés en raison de leur insolubilité dans l'eau comme désintégrants.
Le degré de substitution moyen ou nombre de groupements carboxyméthyles par unité glucosidique varie de 0,65 - 0,75 pour les Tyloses C et à 0,85 - 1,0 pour les Tyloses CB.
Les Carboxyméthylcelluloses se présentent sous la forme de poudres de texture fibreuse ou microcristallines, incolores ou de coloration faiblement jaunâtre, solubles dans l'eau.
On a constaté que la capacité d'adsorption d'eau des carboxyméthylcelluloses sodiques augmentait avec le degré de polymérisation et que cette caractéristique pouvait exercer une action profonde sur la

vitesse de délitement des comprimés préparés avec ces substances comme agents liants (JAMINET, DELATTRE, GODFRIAUX (20).

Une étude sur l'utilisation de la carboxyméthylcellulose pour la compression a été réalisée par NATALIA ZAHARIA, LEOVANU PASCU (52). Tenant compte des qualités liantes et désagrégeantes particulièrement valables de cette substance, ils se sont intéressés à son emploi dans l'industrie des médicaments : son absence de toxicité a permis son inscription à diverses pharmacopées.

Le sel de sodium de la carboxyméthylcellulose (NaCMC) est une poudre blanche qui forme avec l'eau une solution visqueuse. Du point de vue chimique, c'est un éther mixte de cellulose et de glycocollate de sodium de formule :



trois types de NaCMC à différents degrés de polymérisation ont été utilisés et les conclusions suivantes ont été établies :

1 - En étudiant l'action désagrégeante de la NaCMC, on a constaté que celle-ci augmente avec l'accroissement du degré de polymérisation, avec la quantité ajoutée et avec le degré de finesse de la poudre.

2 - Par rapport à d'autres substances désagrégeantes, le sel de la carboxyméthylcellulose à haut degré de polymérisation (type C) possède des propriétés désagrégeantes supérieures aux autres substances étudiées.

3 - A des concentrations de 6 % et de 10 %, le sel de sodium de la carboxyméthylcellulose (type C) peut être utilisé, dans certains cas, comme liant sous forme de poudre.

o) Les lubrifiants

Ce sont des substances employées pour le revêtement ou l'imprégnation des granulés pour les empêcher d'adhérer à la paroi de la matrice (grippage) ou éviter le "picking" (collage au poinçon supérieur) ou le "sticking" (collage au poinçon inférieur)

Les lubrifiants sont destinés à exercer trois types essentiels d'action :

. Une action "anti-friction", qui a surtout pour effet de réduire les effets de friction lors de l'éjection des comprimés entre ceux-ci et les parois des matrices.

. Une action "anti-adhérente", qui a pour effet d'empêcher les produits comprimés d'adhérer aux poinçons des comprimeuses et d'obtenir de la sorte des comprimés exempts de défauts d'aspect.

. Une action "régulatrice d'écoulement", qui est surtout recherchée pour faciliter le remplissage régulier des matrices des comprimeuses et assurer aussi une bonne constance de poids des comprimés pendant toute la durée de la fabrication.

Nous allons donc trouver trois types de lubrifiants :

- Lubrifiant à action "anti-friction"

. La paraffine solide, employée à des concentrations de 0,1 à 2 %

. Le précirol. C'est un mélange de mono-di et tri-esters palmito-stéarique de glycérol. Il est utilisé à des concentrations qui ne dépassent pas généralement 2 % ; il a l'avantage d'assurer une meilleure conservation des substances sensibles aux alcalis, notamment de l'aspirine et d'exercer une action freinatrice moins marquée sur la vitesse de délitement.

Nous citerons ici des recherches de JAMINET & EVRARD (21) sur l'influence stabilisatrice du précirol sur des comprimés d'aspirine.

Cet excipient possède, en effet, un pouvoir lubrifiant assez marqué pour donner aux comprimés une dureté suffisante, un caractère légèrement hydrophobe capable de ralentir l'absorption d'humidité sans apport d'impuretés alcalines susceptibles de favoriser l'hydrolyse du principe actif. Les résultats des expériences montrent que le précirol permet de conférer à l'aspirine une résistance à l'action de l'humidité supérieure à celle qu'exerce un lubrifiant classique comme le stéarate de magnésium. A cet avantage que l'on pourra mettre à profit dans la formulation de comprimés pour l'utilisation dans les pays tropicaux, s'ajoute le fait intéressant que le précirol, malgré son caractère hydrophobe ne paraît pas prolonger exagérement, même après stockage, le temps de délitement des comprimés d'aspirine.

. Le stéarate de magnésium. Inscrit à la pharmacopée nationale, il est utilisé à des concentrations de 0,5 à 2 %. Il donne des comprimés lisses et lustrés sur lesquels aucune trace de grippage dûe à de trop fortes frictions n'apparaît.

En raison de sa réaction alcaline, ce produit est incompatible avec un grand nombre de substance : aspirine [JAMINET & EVRARD (21)], amphétamine [CASTELLO & MATTOCKS (6)].

Il peut aussi réduire la dureté des comprimés par suite de l'affaiblissement des liaisons entre les particules. C'est la raison pour laquelle il peut être dans certains cas avantageusement remplacé par le fluon ou polytétrafluoroéthylène.

. Le fluon. Il est réputé non toxique et chimiquement inerte jusqu'à 250°, avec un coefficient de friction très bas. Il possède une résistance basse à la rupture.

Les résultats montrent que 1 % de fluon L 169 réduit la friction de paroi et facilite l'éjection.

En ce qui concerne le temps de délitement, la présence de fluon ne doit pas l'augmenter alors que le stéarate de magnésium l'augmente sensiblement.

Le fluon n'est pas toxique ; lorsqu'il est implanté dans la cavité péritonéale de chiens pendant 70 jours, il ne produit aucune réaction. Il en est de même quand on le met au contact des tissus humains (DYA ALPAR, J.J. DEER, J.A. HERSEY & E. SHOTTON) (1).

- Lubrifiants à action "anti-adhérente" :

Beaucoup de matières grasses possèdent cette action (beurre de cacao). Le talc ou le trisilicate de magnésium à des concentrations utiles de 2 à 5 % ont le même pouvoir.

- Lubrifiants à action "régulatrice d'écoulement" :

Il est bien établi que, pour une forme de grains voisins de la sphéricité, la vitesse d'écoulement est essentiellement liée à la dimension des grains et à l'aspect de la surface de ces derniers.

Les vitesses d'écoulement les plus élevées se situent quel que soit le diamètre des orifices d'écoulement (par exemple, ceux des trémies distributrices des comprimeuses) entre des limites granulométriques bien définies.

Les effets de freinage dont sont affectés les grains pendant le processus d'écoulement sont dûs à la présence à la surface de ces derniers d'irrégularités qui favorisent l'accrochage ainsi qu'à l'apparition à la surface des grains, sous l'action des effets de friction qu'ils subissent, de charges d'électricité statique qui entraînent leur répulsion.

Afin de neutraliser ces effets, on peut faire appel à des agents régulateurs de l'écoulement qu'on divisera en deux catégories suivant qu'ils agissent comme agents de "glissement" (glidants) en obturant les cavités présentes à la surface des grains et en régularisant cette dernière ou comme agents "anti-statiques" en empêchant les charges d'électricité statique d'apparaître ou en les neutralisant.

Parmi eux, nous trouvons :

- Les amidons
- Le Dry-flo ou Méthyl-amidon

Les Etablissements Roquette (1) préparent une poudre amylacée ayant de très bonnes qualités d'écoulement ; le Dry-Flo est un ester d'amidon contenant des groupements hydrophobes.

Il se présente sous la forme d'une poudre blanche, légèrement acide, insoluble dans l'eau.

(1) Lestrem Pas de Calais

• Différents dérivés de la silice :

L'Aérosil : oxyde de silicium très divisé

Le Cab-o-sil : autre variété d'oxyde de silicium

Le Zéolex : silicoaluminate de sodium

L'Aérosil R 972 : oxyde de silice sur lequel on a fixé des groupements CH_3 (CZETSCH-LINDEWALD)

Ces trois fonctions se mesurent de la façon suivante :

- Mesure du pouvoir "anti-friction"

Cette mesure s'effectue à l'aide d'une machine spéciale à deux poinçons. On peut mesurer les forces appliquées F_s et reçues F_i. Ce qui permet d'établir le rapport :

$$R = \frac{Fi}{Fs}$$

R augmente avec le pouvoir anti-friction.

- Mesure du pouvoir d'adhésion d'une masse en chute.

Cette mesure se fait au moyen de l'appareil de Creemer (D.P. n° 1009, 405, 1952) suivant une technique décrite par PATAT & SCH ID (35). La poudre est tamisée sur la plaque oscillante de l'appareil puis la plaque est inclinée lentement jusqu'à ce que la totalité de la poudre ait glissé. On lit alors l'inclinaison de la plaque sur l'échelle mesurant des valeurs d'angle α .

La quantité de poudre mise en oeuvre est déterminée par pesée.

Pour l'interprétation des mesures, on procède d'après CRELLER, en portant sur un diagramme m.g. sin α c'est à dire la force de frottement en ordonnées et m.g. cos α la force de chute en abscisses.

On a donc : $m.g. \sin\alpha = \mu\, m.g. \cos\alpha + H_o$

m.g. représente le poids et α l'angle lu, la droite obtenue permet de déterminer les deux constantes :

μ = coefficient de frottement

H_o = force d'adhésion.

- Mesure du pouvoir d'écoulement des poudres

Elle se fait habituellement à l'aide de deux méthodes différentes.

La première proposée par TRAIN (49) consiste à déverser la poudre à examiner dans un entonnoir dont l'extrémité de la douille sectionnée perpendiculairement à son grand axe se trouve à 2 cm d'une surface plane jusqu'à ce que le sommet du cône formé par la poudre atteigne l'extrémité de cette douille.

Après avoir mesuré le rayon de la base du cône de poudre formé, on détermine l'angle de pente du cône α (ou angle de repos) à

l'aide de la formule suivante :

$$tg\ \alpha = \frac{h}{r}$$

dans laquelle h = hauteur du cône (2 cm)

r = rayon de la base du cône exprimé en cm.

Mieux les particules d'un matériau pulvérulent glisseront les unes sur les autres, plus le cône formé sera étalé et plus petite sera la valeur de l'angle.

La valeur de la tangente de l'angle α peut servir également à apprécier la capacité d'écoulement des poudres ; elle est, dans ce cas, désignée sous le nom de coefficient de frottement et se révèle d'autant plus faible que le glissement est meilleur. L'utilisation de la méthode de détermination de l'angle de repos entraîne souvent des difficultés d'écoulement, particulièrement avec les poudres très fines et il s'avère utile de soumettre l'entonnoir à des mouvements vibratcires.

VAN OOTEGHEM (51) a proposé un dispositif dans lequel la douille de l'entonnoir est animée de vibrations par l'intermédiaire d'un dispositif vibratoire analogue à celui que la firme suisse Mettler à commercialise dans ses spatules vibratoires. La poudre est d'ailleurs déversée dans l'entonnoir à l'aide d'une spatule vibrante équipée de ce même dispositif.

Certains auteurs, REIER, COHN & Coll. (37), désignent sous le terme de tendance à l'écoulement ou "flowability" la surface de la base du cône de poudre formé dans des conditions d'écoulement données suivant une méthode voisine de la méthode à l'entonnoir, exprimée en inches carrés.

Une seconde méthode consiste à déterminer la vitesse d'écoulement ou plus exactement le temps que met pour s'écouler dans des conditions données une quantité déterminée par exemple 10 gr de poudre. Le résultat est exprimé en gr/mn. La firme Erweka a mis dans le commerce un appareil automatique (granulat-durchflusstester-type G D T) qui comporte en plus d'un entonnoir animé de mouvements vibratoires, un chronomètre de précision relié d'une part à une vanne électromagnétique commandant le début de l'écoulement de la poudre et d'autre part à une cellule photo-électrique qui commande l'arrêt du chronomètre dès que le flux de poudre s'est écoulé de l'entonnoir.

Nous parlerons maintenant des agents améliorant ce pouvoir d'écoulement des poudres

On les appelle : agents de glissement. Ils peuvent être classés en deux catégories suivant leur mode d'action :

- les agents de glissement proprement dits
- Les anti-statiques.

On considère habituellement que les agents de glissement agissent soit en "régularisant" la surface des grains de poudre, c'est à dire en obturant les petites cavités qui se trouvent à leur surface de manière à rendre cette dernière la plus lisse possible, soit en formant à la surface de ces grains un film protecteur isolant qui s'oppose à l'apparition, sous l'effet de la friction en cours d'écoulement des charges d'électricité statique.

- Les agents de glissement les plus actifs parmi ceux qui appartiennent à la première catégorie sont surtout des dérivés de silice dont le plus connu, l'Aérosil de la firme Degussa (Francfurt/Main) est représenté par un oxyde de silicium de très grande finesse (dimension des particules de l'ordre de 3 à 15 μ).
D'autres dérivés siliceux comme le Cab-o-sil et un silico-aluminate de soude, le Zeolex ont été aussi préconisés.
Le maximum d'efficacité des agents de glissement est obtenu avec une concentration bien définie de ces adjuvants qui correspond d'ailleurs à la formation d'un film monoparticulaire de ces substances à la surface des particules de poudre.
Au delà de cette concentration, le pouvoir de glissement ainsi que la facilité de tassement diminuent.

Afin de connaître la quantité d'agent de glissement la plus favorable, on peut utiliser la formule suivante proposée par TAWASHI (47) :

$$q = \frac{\rho_2 \cdot D_2}{\rho_1 \cdot D_1} \cdot 3$$

Dans laquelle :

q = représente la quantité d'adjuvant à employer

ρ_1 et D_1 : la densité et la dimension moyenne des particules de la poudre à comprimer,

ρ_2 et D_2 : la densité et la dimension moyenne des particules de l'agent de glissement.

Cette formule n'est valable que pour autant que les particules de l'agent de glissement possèdent une forme voisine de la sphéricité ; pour d'autres particules, par exemple pour la forme cubique, le facteur 3 sera remplacé par le facteur 4.

L'utilisation de ces formes implique la connaissance de la densité des poudres dont la détermination se fait habituellement par une méthode pycnométrique ainsi que la dimension moyenne de leurs particules qui se fait par une méthode d'analyse granulométrique appropriée.

En pratique, on opère le plus souvent en déterminant dans des essais de tâtonnement et à l'aide des dispositifs décrits précédemment la concentration en agent de glissement qui donne les caractéristiques d'écoulement les plus favorables.

- les agents anti-statiques : D'après GOLD PALERMO (13), il semblerait que certains lubrifiants utilisés dans la fabrication des comprimés tels que le stéarate de Mg et le polyéthylène-glycol 4000 (Carbowax 4000), divers agents tensio-actifs dont le lauryl-sulfate de soude ainsi qu'un agent de glissement, le talc, peuvent être considérés comme des antistatiques très efficaces.

Les esters de poly-éthylène-glycols possèdent un pouvoir antistatique fort élévé ainsi qu'en témoignent certaines considérations émises à ce propos au sujet de la fabrication des comprimés par compression directe des poudres.

Selon RITSCHEL (38), l'Aérosil permettrait de neutraliser les charges d'électricité statique qui apparaissent avec la proxylline (β-Hydroxypropyl-théophylline).

d) Les désintégrants

Ils assurent le délitement des comprimés. Appartenant à cette catégorie, nous allons trouver :

- la gélose ou agar-agar,
- les amidons de blé, de riz, de maïs, de manioc,
- la fécule de pomme de terre,
- des substances gonflant à l'eau telles que l'acide alginique et les alginates,
- des substances absorbant l'eau telles que la bentonite,

- les couples effervescents tels que l'association acide tartrique-bicarbonate de sodium,
- l'Amberlite XE 88,
- l'Aérosil : oxyde de silicium très divisé.

MANUDHANE & SHANGRAW (28) citent un nouvel agent désintégrant :

- l'amidon compressible. Il peut être mélangé et directement comprimé en association avec d'autres produits (filler binders) communément employés en compression directe. Il est cependant recommandé d'utiliser un agent de glissement tel que le Cab-o-sil à une teneur de 0,25 % pour favoriser la fluidité. Bien que l'amidon compressible ne soit pas adhérent vis à vis des poinçons et matrices, l'addition de lubrifiants devient nécessaire quand on introduit de petites quantités de substances adhérentes.

La présence d'humidité dans l'amidon compressible n'affecte pas la stabilité des substances sensibles à l'humidité (Ex : l'aspirine) ; l'amidon compressible semblerait avoir plus d'avantages que l'amidon en tant que liant sec.

Parmi les désintégrants, nous pourrons également citer les différentes qualités de celluloses parmi lesquelles nous allons étudier plus particulièrement :

- l'Avicell R (American Viscose Markus Hook Po USA) qu'il ne faut pas confondre avec l'Avicell pH 101 déjà décrit au chapitre des liants.

Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche constituée de petites aiguilles de 38 microns environ de dimension moyenne.
Ses principales spécifications sont résumées ci-dessous :

Teneur en eau (%)	4,0 ± 0,5
Cendres max. en ppm	300
Matières organiques extractibles max en ppm	300
Fer max. en ppm	8
Cuivre max. en ppm	4
Calcium max. en ppm	30

Cet adjuvant a été avantageusement utilisé tant pour ses propriétés de délitement que pour ses bonnes caractéristiques de liant sec et son action favorable sur l'écoulement dans la préparation par compression directe ou par précompression ("slugging") dans différentes formules de comprimés renfermant notamment des substances sensibles à l'action de l'humidité.
Cet adjuvant est inscrit sous le nom de "microcristalline cellulose" dans la douzième édition du National Formulary Américain.

- Solka Floc B.W. 40 est un autre type de cellulose en poudre, fabriquée par la Société BROWN & Cie et se présente sous la forme de particules de dimension moyenne de 80 microns.

- La farine de cellulose (ZELLMEHL SS/200 de Possehl Erzgeselschaft à LUBECK)

L'activité des désintégrants peut être renforcée par l'addition d'agents tensio-actifs (laurylsulfate de soude, tween 80, palmitate de saccharose) employés en faible concentration (environ 0,2 %).

On peut également ajouter parmi ces adjuvants divers polymères :

- La Polyvinylpyrrolidone ou P.V.P.
- le Luviskol VA 64, copolymère d'acétate de polyvinyle et de polyvinylpyrrolidone fabricué par la Badishe Anilin und Soda Fabrik à Ludwishafen am Rheim cité par RITSCHEL (38).

Ces deux dernières substances, citées aussi par CHALABALA & MALY (7), ne paraissent pas assurer une mise en solution des principes actifs aussi rapide que les liants hydrophiles à pouvoir gonflant élevé comme la cellulose et peuvent, dès lors, entrainer une réduction de résorption particulièrement marquée pour les substances qui sont absorbées par l'estomac et les premières parties de l'intestin grêle. JAMINET, DELATTRE & DELPORTE (19).

Tous ces adjuvants secs appartiennent à la catégorie choisie à cause de leur structure fibreuse ou lamellaire ou encore de leur forme irrégulière permettant ainsi des enchevêtrements entre les particules de matière à agglomérer.

Une deuxième catégorie d'adjuvants comprend des liants secs à point de fusion peu élevé, susceptibles de fournir par frittage ou agglomération à chaud des ponts de matière solide entre les particules à comprimer.

Ces adjuvants comprennent des substances de nature diverse : acides gras (acide stéarique), corps gras (beurre de cacao, paraffine), esters d'acides gras synthétiques (Précirol), polyéthylène-glycols de poids moléculaire élevé (Carbowax 4000). Les polyéthylène-glycols de haut poids moléculaire présentent sur les dérivés de la cellulose l'avantage de favoriser la cohésion des poudres soumises à la compression sans augmenter de façon excessive la dureté des comprimés. JAMINET & HESSE (22).

2°/ Qualités requises d'un adjuvant

. Pureté chimique

Il tombe sous le sens que pour éviter des interactions ultérieures, et garantir une constance d'efficacité de ces produits, ils doivent posséder une pureté chimique suffisante.

. Etat physique

Les variétés "Spray-dried" obtenues par atomisation ont une forme irrégulière, une taille plurimodale, et favorisent la cohésion tandis qu'elles contrarient le délitement.

Nous citerons comme exemple : le lactose S.D.

le dextrose S.D.

Les variétés microcristallisées favorisent la granulation à sec et le délitement.

Exemple : le lactose H.M.S.

. Caractère de solubilité

Il faudra de préférence choisir des agglutinants possédant une certaine solubilité dans le solvant des principes actifs. Dans une certaine mesure les caractères de solubilité des agents de délitement doivent être inverses de ceux des principes actifs. Si le principe actif est hydrophile, l'agent favorable au délitement sera hydrophobe et réciproquement.

III - ETUDE TECHNIQUE

A. Les machines à comprimer

Les machines à comprimer appartiennent à deux catégories : machines à excentriques ou alternatives et machines rotatives.

1°/ Les machines alternatives

Elles comprennent :

- Un système d'alimentation constitué d'une trémie reliée par une durite à un sabot creux qui reçoit le plus souvent un mouvement linéaire d'avant en arrière, au cours duquel il remplit deux fonctions :
  - remplir de granulé la ou les cavités délimitées par les parois de la matrice et le ou les poinçons inférieurs en position basse et la base du sabot.
  - chasser vers l'avant le ou les comprimés terminés

- Un système de compression constitué par une matrice fixe et des poinçons inférieurs délimitent dans leur position basse, le volume de granulé, c'est à dire le poids du comprimé, et dans leur position haute l'affleurement hors de la matrice du comprimé terminé permettant par la suite son éjection.

Les poinçons supérieurs sont reliés à un système de bielle manivelle ou d'excentrique qui leur permet d'effectuer la compression.
A titre indicatif JAMINET (17) nous a donné ci-dessous la capacité de production de la comprimeuse type 27 de Courtoy pour des équipements allant de 1 à 6 poinçons.

avec	1 poincoin	3000 comprimés/heure
	2 poincons	6000
	3	9000
	6	18000

- Avantages et inconvénients :

Ce sont des machines économiques, d'entretien aisé et de grande longévité.
Par contre elles sont bruyantes par suite des contacts métalliques permanents dans les excentriques et les cames.
Leur vitesse est limitée et leur cadence de production est peu élevée. La compression est brutale, et les forces de pression exercées par la chute du poinçon supérieur ont tendance à se répartir inégalement dans la masse de produit à comprimer entraînant au sein des comprimés des zones de résistances différentes.

2°/ Les machines rotatives

Elles comprennent :

- Un système d'alimentation fixe comportant une trémie reliée à un système distributeur dans lequel se trouve en général un équipage rotatif ou vibrant permettant d'assurer un remplissage régulier des matrices.

- Un système de compression constitué par une tourelle tournante portant un certain nombre d'ensembles poinçon haut-matrice-poinçon bas. Au passage dans l'alimenteur, le poinçon haut se trouve dégagé en position haute et le poinçon bas en position basse, déterminant le volume à remplir de granulé.
La compression s'effectue par passage des poinçons haut et bas entre des galets.

La cadence de production des machines rotatives dépend du nombre de postes de compression présents sur le plateau-révolver, du nombre de trémies d'alimentation, de la capacité du variateur de vitesse et enfin de la possibilité d'utiliser des poinçons multiples comme dans certains types de machines alternatives.
Parmi les machines à grande cadence, on citera la machine rotative R 22 B de Courtoy qui est munie d'une trémie d'alimentation simple et dont le plateau-révolver comporte 12 postes de compression pouvant être équipés chacun de jeux de matrices et de poinçons multiples capables de réaliser jusqu'à 7 comprimés de petit diamètre par poste.

Un aperçu des cadences de production réalisables à l'aide de cette machine pour différentes vitesses de rotation est donné ci-dessous dans un tableau emprunté à JAMINET (17).

Type de jeu de poinçons	Diamètre maximum du comprimé	Cadence de production/heure	
		Minimum	Maximum
simple	25 mm	10 800	32 400
à 2 poinçons	11 mm	21 600	64 800
à 3 poinçons	9 mm	32 400	97 200
à 4 poinçons	8 mm	43 200	129 600
à 5 poinçons	7 mm	55 000	165 000
à 6 poinçons	6 mm	64 800	194 400
à 7 poinçons	5 mm	75 600	226 800

Ces machines rotatives seront donc utilisées de préférence dès l'instant où la production de comprimés à fournir sera grande.

En dehors des machines alternatives et rotatives dont nous venons de parler, CHALABALA & MALY (7), décrivent un grand nombre de types de machines dont nous allons citer les principales.

- La Société Stokes Corp à Philadelphie propose en 1961 son appareil "Force-Flow".
Cet appareil permet la compression de matière poudreuse, demi-granulée ou granulée. La nouveauté de l'appareil est le verseur indépendant facilement remplaçable assurant un remplissage forcé.

- En 1968 un autre dispositif proposé par cette firme est le "Tri-Pac". La phase de compression y est divisée en trois mouvements. Le premier et le second permettent une compression partielle, et seulement le troisième une compression définitive.
Avec cette méthode la durée de la pression est augmentée de 200 %.
Le "tri-pac" donnerait la possibilité de produire des comprimés en partant presque de n'importe quelle matière sans tenir compte de la forme et de la grandeur des particules et sans aucun additif.

- Une autre nouveauté est apparue. Il s'agit d'un appareil qui comprime le granulé avec un mouvement hélicoïdal. Cette méthode permet de comprimer les matériaux collants : paraffines, caoutchouc et acides gras.

- La Société FITZPATRICK C° U.S.A. présente encore une autre méthode ; l'appareil proposé nommé "Chilsonator" comprime la matière entre deux cylindres d'où elle passe dans une autre partie de l'appareil, où la matière déjà comprimée est disloquée en grains avant d'être comprimée une dernière fois.

Cette méthode de fabrication permettrait une amélioration dans de nombreux dommaines :

- gain de temps
- diminution de l'encombrement de 80 %
- diminution des frais d'investissement de 60 %
- diminution des dépenses en énergie de 95 %
- diminution de la main d'oeuvre de 75 %.

B. Qualités exigibles des produits finis

Les comprimés sont soumis soit pendant les essais de mise au point des formules, soit pendant et après les opérations de fabrication aux différents essais suivants :

1°/ Contrôle d'uniformité de poids

Suivant la Pharmacopée Française VIII, le poids moyen d'un comprimé, déduit de la pesée d'un groupe de 10 constituant un échantillon représentatif d'un lot homogène de fabrication, ne devra pas s'écarter

du poids théorique d'un pourcentage supérieur aux valeurs ci-après :

Poids théorique	Ecarts limites
inférieur à 150 mg	± 7,5 %
égal ou supérieur à 150 mg	± 5 %

La Pharmacopée française ne tient pas compte de la dispersion des valeurs de poids individuelles.

La Pharmacopée Belge V reprend les spécifications de la Pharmacopée Internationale (A.R. du 20 août 1955 article 14, sexto) :

"Pesez séparément 20 comprimés et calculez le poids moyen. De ces comprimés 2 unités au plus peuvent présenter un écart supérieur à celui qui est indiqué dans le tableau suivant, mais aucune unité ne peut présenter plus du double de cet écart".

Poids	Ecart maximum du poids moyen
moins de 25 mg	± 15 %
de 25 à 150 mg	± 10 %
de 150 à moins de 300 mg	± 7,5 %
300 mg et plus	± 5 %

Les variations de poids des comprimés peuvent être dûes à plusieurs causes : fonctionnement irrégulier ou mauvais réglage des comprimeuses, mauvaise distribution de la poudre dans les matrices à la suite de caractéristiques d'écoulement défavorables, phénomènes de ségrégation des grains dûs à un étalement trop accusé de la courbe de distribution granulométrique.

A l'échelle des grandes productions industrielles, on procède, grâce à un système de cartes de contrôle ("control charts") à un contrôle périodique de l'uniformité des comprimés en cours de fabrication afin de déceler toute anomalie de fabrication et d'y porter remède dans les délais les plus courts.

2°/ Contrôle de dureté

Lorsqu'on examine un comprimé, on regarde d'abord sa présentation, s'il est "net" ou rugueux, mais l'on doit surtout s'attacher à sa friabilité ou à sa dureté.

La dureté des comprimés est liée à la nature des éléments constitutifs et dépend d'un certain nombre de facteurs (force et vitesse de compression) dimension et forme des grains, nature et concentration des liants.

- ingrédients actifs : les propriétés physiqueset chimiques des matériaux doivent être connues car ces propriétés détermineront la quantité des adjuvants nécessaires. Certains produits chimiques varient considérablement suivant leur facilité de compression et la dureté acquise après compression ; Exemple : ClNa, en cristaux fins ou grossiers se comprime facilement sans lubrifiant pour donner un comprimé ferme à une pression faible, mais devenant très dur après un ou deux jours quand il est placé dans un récipient étanche.

- adjuvants : Nous avons vu le choix très sélectif auquel il faut procéder pour l'obtention de comprimés par compression directe ; des matériaux durs devront être traités avec dos lubrifiants doux. Un excès de stéarate de Mg affaiblit les matériaux cristallins et cause le laminage des autres produits ; de l'amidon en excès affaiblira le comprimé et favorisera l'écallotage, d'où l'importance de la concentration de l'adjuvant.

- température et humidité : une humidité relative élevée, comme pendant l'été pourra causer une variation importante et rapide du taux d'humidité de nombreux matériaux, d'où les effets de collage ou simplement la formation de pellicules ou de films sur les faces des poinçons oe qui accroit la dureté par l'effet de l'allongement de la longueur du poinçon, si les réglages n'ont pas été changés pour le compenser.

- pression et vitesse : une pression plus grande formera des comprimés plus durs et des vitesses accrues des comprimés plus faibles, mais cela n'est qu'apparent car augmenter la pression n'est pas toujours augmenter la dureté des comprimés ; une substance peut avoir été comprimée près de sa densité maximum avec une pression plus faible. Augmenter la vitesse peut augmenter le poids ce qui donne un comprimé plus dur et cela peut aussi réduire les variations du fait des conditions d'alimentation (notamment dans les machines rotatives à poinçons bien lubrifiés).

- poinçons et matrices :des comprimés fabriqués à une épaisseur bien définie différeront par leur dureté, dans le temps, par l'usure des matrices. Des poinçons et matrices usés peuvent provoquer des effets excessifs de "flash" ce qui affaiblit le comprimé. Stockes Corp, Donaghy 1958.

Par suite de toutes ces causes de variations, un contrôle de dureté est indispensable : aux moyens empiriques employés, essai de rupture du comprimé fixé à cheval sur l'index et le majeur, la pression étant exercée par le pouce (mais l'uniformité de la dureté dépendant de la sensibilité des doigts de l'opérateur) ou la simple chute du comprimé d'une hauteur de un mètre sur le plancher - ont été substituées des méthodes rationnelles.

- Mesure de la charge de rupture par le testeur ERWEKA. Le comprimé est coincé verticalement entre son support et l'aiguille qui exerce la pression. Un moteur asynchrone actionne une vis sans fin sur laquelle se déplace un poids responsable de la pression (avec repère indicateur en kg/cm^2) se déplaçant le long d'une échelle graduée (en 1/4 de kg). Cet appareil a été modifié et amélioré par DELONCA & PUECH (9).

Appareil ERWEKA modifié par DELONCA & PUECH

- les supports sur lesquels reposent les comprimés ont été conçus de telle façon que l'échantillon soit maintenu en position horizontale, juste en équilibre au dessus de l'échancrure permettant l'effondrement du comprimé lorsqu'il aura été cassé.

- pour augmenter la précision des résultats, une règle métallique graduée en mm et étalonnée de telle sorte que :

- 140 mm correspondent à 15 kg
- 1 mm corresponde à 0,107 kg

a été substituée à l'échelle de lecture de l'appareil initial ; l'appareil est arrêté dès que l'échantillon commence à se briser.

Exemple : comprimés de sulf thiazol (résultats expérimentaux)

X en kg/ cm^2	1,49	1,60	1,71	1,81	2,03	2,14	2,35
F	6	2	7	10	7	6	2
$\bar{X}$	----------1,84----------						

X : valeur expérimentale de la dureté

F : fréquence de la valeur expérimentale

$\bar{X}$: valeur moyenne expérimentale de la dureté

- mesure de la résistance à l'effritement : déterminée à l'aide de l'appareil connu sous le nom de "friabilator" Erweka.
10 comprimés pesés exactement sont introduits dans le tambour et soumis à l'action de la rotation pendant 5 minutes (100 tours). Les comprimés sont ensuite dépoussiérés à l'aide d'un pinceau doux ou par insufflation d'air comprimé. La différence de poids observée permet de calculer la perte à l'effritement en %. Une perte de 1 % maximum permet ainsi de garantir la bonne résistance des comprimés.

3°/ Contrôle du temps de délitement

Du choix judicieux des désintégrants dépend la libération plus ou moins rapide des principes actifs en en conséquence leur activité pharmacologique, d'où l'importance des essais de désintégration (appelés aussi essais de délitage ou de délitement).

Les méthodes d'essai et les appareillages utilisés dans la détermination du temps de délitement varient suivant les Pharmacopées.

La Pharmacopée française décrit l'appareillage et le mode opératoire suivant :

Appareillage : Prenez un vase à précipité de forme haute et d'environ 75 mm de diamètre, dont la capacité est de 400 ml et au fond ducuel vous disposerez un cristallisoir sans bec de 50 mm de diamètre, et de 30 mm de hauteur. Introduisez dans le vase un tamis cylindrique de 65 mm de diamètre et de 95 mm de hauteur dont le fond est constitué par une toile métallique dont les mailles présentent une ouverture moyenne de 2 mm. Versez dans l'appareil 350 ml d'eau ; portez à la température à 37° ± 2° et maintenez la à cette valeur par un moyen approprié.

Mode opératoire : Déposez sur le tamis cinq comprimés à essayer. Après un temps de 5 mm, donnez au tamis un mouvement vertical de va et vient de 5 cm d'amplitude environ en prenant soin de ne pas faire sortir de l'eau la base du tamis. Répetez le mouvement pendant 30 secondes à la cadence moyenne d'un cycle toutes les deux secondes. Renouvelez cette opération toutes les 5 minutes. Opérez ainsi jusqu'à dissolution ou désagrégation des comprimés.

Cette dernière est obtenue quand on constate que sur le tamis soulevé hors de l'eau, il ne reste aucun résidu appréciable. Le temps maximal étant écoulé, si un résidu existe, il devra être de consistance molle et ne pas contenir de noyau dur décelable au toucher.
Cet essai ne s'applique pas aux comprimés destinés à se dissoudre ou à se désagréger dans la bouche, aux comprimés d'implantation, aux comprimés qui ne doivent pas se désagréger dans l'estomac, aux comprimés à action diphasique, à action prolongée et aux comprimés réalisés en vue d'obtenir un mode d'action particulier du principe actif.

Par contre la Pharmacopée Belge spécifie que les comprimés maintenus dans l'eau à 20° sans agitation, au dessus d'un tamis d'ouverture de mailles de 3 mm, après une demi-heure doivent être complétement délités ou s'écraser sans peine au moyen de la pulpe des doigts. Cette méthode ne semble pas favorable car elle s'écarte des conditions d'utilisation par l'organisme (agitation, milieu acide, température de 37° C).

J.J. SERANO (42) dans sa thèse soutenue le 22 Décembre 1969 à la Faculté de Montpellier a montré l'importance de la mesure du temps de délitement des comprimés "in vivo". Il a mis au point un procédé original permettant de suivre, chez le chien la libération d'un principe actif à partir de comprimés fabriqués avec divers désintégrants.

Le principe de la méthode consiste à administrer au chien des comprimés à base d'Atropine, dont le passage sanguin est mesuré, à des intervalles de temps réguliers, par la cardio-accélération provoquée par la libération de l'alcaloïde.

Ces mesures"in vivo" lui ont permis de constater que l'animal par sa réponse pharmacologique globale, ne différenciait pas l'action du principe actif seul de celle d'un comprimé à base d'amidon, mais différenciait très nettement les comprimés à base d'amidon de ceux à base de Carbopol 940 ou d'alginate de sodium pour lesquels la même réponse pharmacologique différente est obtenue, car dans le milieu stomacal, très acide, ces deux derniers désintégrants ont le même comportant physico-chimique particulier.

En outre, ces déterminations"in vivo" ont montré qu'avec des temps de délitement bien supérieurs aux 45 minutes exigés par la législation française, l'activité pharmacologique obtenue était des plus satisfaisante.

Aussi J.J. SERANO suggère-t-il, "afin de prédire avec plus de certitude les possibilités thérapeutiques des comprimés, plutôt que de mesurer le temps de délitement d'un comprimé, de déterminer "in vitro" la cinétique de libération du principe actif".

C'est dans ce sens que JANNET, DELATTRE & GODFRIAUX (20) ont publié un essai d'interprétation du mode d'action d'adjuvants souvent choisis dans la compression directe, les carboxyméthylcelluloses et les alginates, sur la vitesse de délitement des comprimés.

On avait constaté (et ces observations furent confirmées par N. ZAHARIA et Coll. (52)), que la vitesse de délitement des comprimés dépendait très étroitement du degré de polymérisation des CMC Na et que plus la viscosité de l'adjuvant était grande, plus le temps de délitement était court.

Les résultats des expériences montrent qu'il existe une relation étroite entre la cinétique d'absorption d'eau de ces désintégrants et la vitesse de délitement des comprimés où ces adjuvants se trouvent incorporés.

Mais ce n'est pas là le seul facteur déterminant car la solubilité du désintégrant joue un rôle important :

"Dans les formules de comprimés renfermant des principes insolubles, les désintégrants du type "soluble" en se dissolvant dans les liquides qui diffusent au sein des canalicules compris entre les particules constitutives du comprimé ralentissent la vitesse de diffusion de ces derniers liquides d'autant plus fort que la viscosité qu'ils communiquent à ces derniers est élevée.

Ils ne peuvent, dans ces conditions, exercer une influence aussi marquée que celle des amidons qui, conservant leur intégrité de structure gonflent et séparent de la sorte les uns des autres les grains constitutifs des comprimés.

Il n'est pas interdit de supposer que, dans ce cas particulier, la vitesse de délitement exercée par deux désintégrants, dont les cinétiques d'absorption d'eau sont semblables est essentiellement liée à l'influence que ces adjuvants exercent sur la vitesse de pénétration des liquides dans le matériau poreux que représente, en réalité, un comprimé.

Si l'on exprime cette vitesse de pénétration par l'équation de Koseny :

$$Um = \frac{1}{5\mu} \cdot \xi r^2 \cdot \frac{\Delta p}{e}$$

dans laquelle :

Um = vitesse moyenne de pénétration

μ = viscosité du liquide d

ξ = porosité du matériau

r = rayon des canalicules du matériau

p = perte de charge

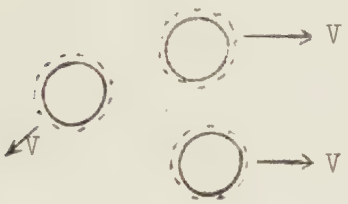
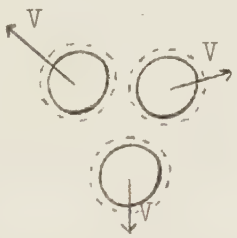
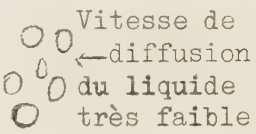
e = épaisseur du matériau

On constate que la vitesse de pénétration est inversement proportionnelle à la viscosité du fluide dont la valeur sera déterminée par la nature de l'agent désintégrant soluble utilisé.

Avec les formules de comprimés renfermant des subst nces solubles, l'influence de la viscosité de l'agent désintégrant parait nettement moins sensible.

BORZUNOV & SCHVCHENKO (3), (Institut scientifique de recherche chimique et pharmaceutique de Kharkov) montrent le même mécanisme de désintégration : il est démontré que toutes choses égales, l'augmentation de la quantité d'amidon entraine une diminution de la dureté et une augmentation de la porosité des comprimés.
Leur délitement est expliquée par le fait qu'avec l'addition de l'amidon, le système microcapillaire est amélioré et des conditions de perméabilité de l'eau sont ainsi crées ; grâce à sa grande hydrophilie, le grain d'amidon absorbe jusqu'à 35 % d'eau.
Le phénomène capillaire dans la structure du comprimé produit la séparation des particules comprimées et la destruction de la résistance du squelette du comprimé.
Ce pouvoir de délitement est donc lié :
- au pouvoir de gonflement de certains adjuvants
- à la porosité du comprimé (en fonction de la compression)

F. JAMINET (18) dans son article concernant ses recherches sur l'action des adjuvants des comprimés résume dans un tableau l'influence de la porosité des comprimés sur le pouvoir de gonflement de l'agent désintégrant et sur la vitesse de délitement.

Porosité marquée	Porosité moyenne	Porosité faible
		
Temps de délitement <u>long</u>	Temps de délitement <u>court</u>	Temps de délitement <u>très long</u>

(Les flèches marquées d'un V représentent les vitesses de désagrégation des particules du comprimé sous l'action des forces de pression exercées par le désintégrant à son stade maximum de gonflement .

Par contre, les variations constatées dans le temps de délitement de comprimés utilisant comme désintégrants les trois types de carboxyméthylcelluloses (le type CMC Haute viscosité donnant le temps de délitement le plus rapide) n'ont pas encore trouvé une explication valable, ces variations ne pouvant être attribuées ni à une action freinatrice de la viscosité, ni à la capacité d'absorption d'eau de ces substances, variant de 29,34 % à 25,80 % selon le type.

4°/ Détermination de la teneur en principes actifs

De l'uniformité de poids, on ne peut conclure à la conformité d'une formule ; des erreurs au cours des pesées des adjuvants et des matières actives qui entrent dans la composition du mélange à comprimer, la réalisation de mélanges peu homogènes de ces substances, la présence d'humidité résiduelle en quantités anormales peuvent entrainer en effet, si ces paramètres n'ont pas fait l'objet de contrôles rigoureux au cours des opérations qui précèdent la compression, de grandes irrégularités dans le dosage des comprimés.

La Pharmacopée Française ainsi que la Pharmacopée Belge V n'ont pas prévu de normes générales relatives à la teneur des comprimés en principes actifs. S'alignant sur le position suivie par la Pharmacopée USA, il est certain que des suppléments à ces pharmacopées définiront ces normes.

La BP 63 fait effectuer une détermination de la teneur en principes actifs sur un nombre de comprimés suffisamment représentatif d'un lot de fabrication et diviser la valeur obtenue par le nombre des comprimés.

La BP 63 et l'USP XVII ne fixent pas de limites générales de teneur en principes actifs mais bien des limites particulières à chaque formule (tolérances mentionnées dans les monographies).

Cela en vue d'autoriser dans certaines préparations de stabilité limitée (préparations à base de vitamines et d'antibiotiques) un "surtitrage" en principes actifs.

Ce surtitrage a fait l'objet d'un rapport d'une commision mixte de représentants des laboratoires de contrôle et de l'industrie pharmaceutique paru dans le Journal Mondial de la Pharmacie (24).
Des conclusions de ce rapport, il apparait que le surtitrage n'est légitimé que :

. s'il se limite aux seuls cas où il n'est pas possible de stabiliser en l'état actuel des connaissances, les formes pharmaceutiques contenant des principes actifs fragiles. La compression directe par la suppression des stades intermédiaires contribue à cette amélioration.

. s'il permet d'atteindre à un juste équilibre de la teneur en principes actifs dans les limites de péremption (de 18 mois à 3 ans).

. en l'absence de limitations posologiques par trop étroites, susceptible de rendre la préparation dangeureuse durant la première partie de son délai de validité, période où la surcharge n'a pas disparu.

. les études préalables à l'utilisation clinique des substances ou associations nouvelles doivent dans tous les cas apporter la preuve de la non toxicité des surcharges préconisées de même que celle des préparations arrivées au terme de leur période d'utilisation ; ceci grâce à des études de vieillissement accéléré, ainsi que le soulignait le rapport de 1964.

Il est par ailleurs utile de préciser que la limite inférieure proposée pour le détitrage ne s'entend qu'en fin de période de validité des préparations instables.

IV - LA COMPRESSION DIRECTE

A. Opération préliminaire à la compression

Le procédé de compression directe qui consiste à comprimer directement sous la forme de comprimés définitifs, prêts à être conditionnés, un mélange de principes actifs et d'adjuvants appropriés, est de loin, grâce au nombre réduit de stades de fabrication et d'appareillages qu'il exige, le plus économique.
Cependant, comme les deux autres procédés de fabrication par granulation sèche ou humide, il exige l'opération préliminaire du mélange des poudres.

Le mélange des poudres :
De l'homogénéité des mélanges de poudres effectués à ce stade dont découlera la teneur unitaire en principes actifs des comprimés terminés, dépendent un grand nombre de paramètres liés d'une part aux caractères physico-chimiques des poudres et d'autre part à la conception et au mode de fonctionnement des mélangeurs.

• Paramètres liés aux caractères des poudres

- Les mélanges homogènes seront d'autant plus vite réalisés que les poudres présenteront des caractères de fluidité favorables. Ces caractères de fluidité dépendent de la forme et de l'aspect de surface : les particules plates ou aciculaires exigent pour fournir un mélange homogène, un temps de brassage beaucoup plus long que les particules de forme cubique ou voisine de la sphéricité ; de même les particules à surface irrégulière, exigent une durée de brassage plus longue que les particules à surface lisse pour fournir un mélange homogène.

- Les forces de cohésion entre les particules sont d'autant plus grandes que la dimension de ces particules est faible. Comme ces forces de cohésion paraissent dûes à des charges électrostatiques, ou de faibles forces de Van der Waals, on pourra assez facilement en réduire l'influence par l'addition aux mélanges de substances qui forment à la surface des particules des films antiadhésifs, par exemple des agents antistatiques dont nous avons déjà parlé.

- pour que les forces exercées par les organes de brassage des mélangeurs puissent assurer un mélange homogène de poudres, il est nécessaire que des espaces suffisants (porosité) existent entre les particules des poudres et les couches que ces particules forment dans la cuve des mélangeurs. Le degré de porosité des poudres peut

être facilement apprécié par une détermination du rapport de leur volume apparent (volume occupé par un poids donné de poudre, le plus souvent 1 gr) avant et après tassement.

- Etat de division : des mélanges homogènes sont d'autant plus vite réalisés que les poudres en présence présentent des caractères granulométriques voisins (voir SPEISER & TAWASHI)(45).

- Densité des poudres : l'influence de différences dans la densité des poudres en présence sur l'homogénéité des mélanges est nettement moins marquée que l'influence exercée par des différences dans l'état de division. Toutefois avec certains types de mélangeurs (mélangeurs en V et mélangeurs à double cône) un ségrégation et un démélange marqué peuvent apparaître en cas de différence de densité des constituants du mélange, surtout dans les cas d'associations de grosses particules légères et de fines particules denses.

. Paramètres liés aux mélangeurs :

- Importance de la charge des poudres : pour permettre à la poudre ou aux mélanges des poudres de se "dilater" et aux particules constitutives de glisser avec facilité les unes sur les autres, on évitera de surcharger le mélangeur, ce qui provoquerait un tassement défavorable au mouvement des particules.

- Les forces exercées sur la poudre par les organes de brassage du mélangeur, ou par les pressions qui sont exercées par tout autre moyen (forces gravimétriques alternées par renversement, par exemple dans les mélangeurs du type "Turbula") doivent se faire dans les trois plans de l'espace. Les forces de cisaillement telles qu'on les retrouve dans les mélangeurs à palettes doubles par exemple, sont préférables aux forces de tassement que l'on retrouve notamment dans les mélangeurs à double cône.

- La présence de zones mortes, c'est à dire de zones difficilement accéssibles par les flux de forces exercées par les mélangeurs, entraîne une action défavorable.
On évitera d'employer des mélangeurs munis de cuves à angle droit ou d'aspérités prévues pour créer des zones de turbulence, d'après SWINNEN (46).
Les poudres finement divisées forment souvent dans les cuves des mélangeurs des couches fortement tassées ; comme l'on ne peut impunément augmenter la vitesse de rotation (action de centrifugation), seule la prolongation de la durée du brassage permettre d'obtenir un mélange homogène.
De plus les résultats des expériences effectuées par TAWASHI & SPEISER (48) sur les mélanges d'amidon de froment et de divers échantillons de Sulfisomidine différents les uns des autres par la

dimension moyenne de leurs particules, indiquent qu'il est particulièrement recommandé pour obtenir un mélange homogène dans un minimum de temps, de mélanger des substances de finesse voisine ; on constate en effet une plus grande difficulté de mélange entre très petites et grosses particules, les premières formant à la surface des secondes un film difficile à détruire (les travaux d'OLSEN et de ses Coll. (33) sur des mélanges de billes de verre ont confirmé ces observations). Ils ont montré aussi l'influence de la densité sur les phénomènes de déshomogénéisation.

B. Différents types de mélangeurs

Il existe différents types de mélangeurs que nous pouvons classer en deux catégories :

- les mélangeurs à cuve mobile
- les mélangeurs à cuve fixe.

- Les mélangeurs à cuve mobile

Parmi ceux-ci nous pouvons citer :

. Les mélangeurs cubiques de type classique. Ils sont constitués par une cuve de forme cubique animée d'un mouvement de rotation sur un axe moteur passant par une des diagonales du cube.

. Les mélangeurs en V

. Les mélangeurs bicônes

. Les mélangeurs "Turbula". Ils sont constitués d'un réservoir cylindrique dont les bases sont animées, au moyen d'un dispositif approprié de mouvements semi-circulaires alternés suivant un rythme bien déterminé.

- Les mélangeurs à cuve fixe

Ils se composent d'un réservoir fixe dans lequel les poudres à mélanger sont soumises à l'action de divers types d'organes de brassage. Nous citerons :

. Les mélangeurs centrifuges du type Lôdige

. Les mélangeurs à hélice en Z simple ou double

Ces deux types de mélangeurs sont couramment utilisés dans la préparation des mélanges de poudres destinés à subir une granulation par voie humide. Ils paraissent un peu trop puissants pour être utilisés en compression directe, leur forme de rotation risquant de briser les grains déjà formés des excipients de compression directe.

C. Les adjuvants de compression directe

1°/ Qualités des adjuvants de compression directe

La compression directe exige l'emploi d'adjuvants qui doivent présenter les qualités suivantes :

- stabilité de façon à ne pas entraîner l'accélération des modifications chimiques et physiques des médicaments, imputables à la compression et aux conditions de stockage (temps, température, humidité).
- bon pouvoir liant, même à l'état sec
- bonnes propriétés d'écoulement, absence d'adhérence, possibilité d'adaptation au rythme de plus en plus rapide des machines rotatives à comprimer.
- délitement rapide après la compression
- libération satisfaisante des substances

Il ressort des thèses de KRIEGIEL (1951) et MARLOWE (1962) tous deux de l'Université de Maryland que la compression directe des comprimés dépend des caractéristiques cristallines des substances, plutôt que de la forme et de la dimension des particules.

L'élimination de l'eau de cristallisation, la présence de groupements sulfate ou carbonate dans certaines substances, l'absence de structure cristalline, sont autant de facteurs qui diminuent les possibilités de compression directe.

Les microcristaux soumis à la pression subissent deux sortes de déformations :

- Une déformation dite "élastique" caractérise les matières qui se compriment mal.

L'augmentation de la pression sur une substance non compressible, entraîne la formation de liaisons dites "à froid", ne présentant alors que de petites surfaces de contact. Lorsque la pression cesse une dilatation entraîne la rupture de celles-ci ; le retour à la forme initiale crée des points faibles dans l'agglomérat. Les comprimés obtenus dans ces conditions sont mous et peu résistants.

- Une déformation "plastique" caractérise les matières qui se compriment bien.

L'augmentation de la pression sur ces produits compressibles entraîne un déplacement plastique des cristaux. Le produit devient plus dense, les surfaces de contact plus grandes et les soudures plus nombreuses. La déformation plastique détermine une diminution de la pression au sein des cristaux, de sorte que la tendance à l'expansion est plus faible lorsque la pression cesse, ce qui laisse intact un plus grand nombre de liaisons. Les comprimés ainsi obtenus sont durs et par leur grand nombre de liaisons interparticulaires, plus facilement délités.

En résumé, nous pouvons dire qu'une matière destinée à la compression approche de l'idéal si ces cristaux présentent :

- un faible module d'élasticité,
- une forte densité de dislocation,
- un réseau cristallin mobile dans tous les sens,
- des particules de petite dimension et de forme irrégulière, ce qui augmente leur surface.

Il est concevable que certaines substances puissent par des traitements appropriés de dissolution, de cristallisation et de séchage, acquérir plus ou moins les caractéristiques mentionnées ci-dessus et particulièrement recherchées pour les adjuvants complets de compression directe.

2°/ Principaux adjuvants de compression directe

Nous allons énumérer les principaux adjuvants complets pour compression directe dont un certain nombre seront utilisés dans la partie expérimentale :

a) Encompress

C'est une poudre blanche ou légèrement crême, pratiquement sans odeur ou saveur, insoluble dans l'eau. Il est formé des trois éléments suivants:

Phosphate dicalcique dihydraté	89 %
Amidon de maïs	10 %
Stéarate de magnésium	1 %

Le rapport d'expertise analytique établi par HENRI RENAULT précise non seulement la mise en évidence des trois constituants mais aussi un contrôle granulométrique sur 3 tamis (60 - 100 - 200 mesh).
Il conclut à une parfaite homogénéité du produit.

Ce produit est un excipient total qui permet la fabrication des comprimés par compression directe à sec, par suite de sa grande facilité d'écoulement "free flowing" et de sa grande compressibilité
Il est fabriqué par la Société Edward Mendell & C° Inc USA.

Au point de vue de son usage, on peut dire que si l'on a affaire à des ingrédients actifs hautement compressibles, le pourcentage d'Encompress pourra être très bas (2 %) ; par contre si l'ingrédient actif n'est pas compressible, le pourcentage devra être plus élevé : à titre d'exemple, pour mettre en lumière la compression de l'Encompress, on peut dire qu'il admet jusqu'à 30 % d'amidon, produit non compressible.
L'Encompress est un produit stable, tant au point physique que chimique. Il est compatible avec tous les produits actifs lorsque ceux-ci sont compatibles avec le phosphate dicalcique.

Le rapport d'expertise analytique établi par HENRI RENAULT précise non seulement la mise en évidence des trois constituants mais aussi un contrôle granulométrique sur 3 tamis (60 - 100 - 200 mesh).
Il conclut à une parfaite homogénéité du produit.

Ce produit est un excipient total qui permet la fabrication des comprimés par compression directe à sec, par suite de sa grande facilité d'écoulement "free flowing" et de sa grande compressibilité
Il est fabriqué par la Société Edward Mendell & C° Inc USA.

Au point de vue de son usage, on peut dire que si l'on a affaire à des ingrédients actifs hautement compressibles, le pourcentage d'Emcompress pourra être très bas (2 %) ; par contre si l'ingrédient actif n'est pas compressible, le pourcentage devra être plus élevé : à titre d'exemple, pour mettre en lumière la compression de l'Emcompress, on peut dire qu'il admet jusqu'à 30 % d'amidon, produit non compressible.
L'Emcompress est un produit stable, tant au point physique que chimique. Il est compatible avec tous les produits actifs lorsque ceux-ci sont compatibles avec le phosphate dicalcique.

b) Super-Emcompress

Dans le cas où l'Emcompress ne peut donner des résultats satisfaisants, un nouvel excipient a été mis au point ayant les caractéristiques suivantes :

- pouvoir de dilution plus élevé (jusqu'à 65 % du poids total)
- excellent délitement,
- de couleur absolument blanche,
- excellente qualité d'écoulement alliée à une compressibilité élevée,
- la dureté du comprimé est élevée,
- la teneur en humidité est faible.

Le Super-Emcompress a pour formule :

Phosphate dicalcique	79 %
Stéarate de magnésium	1 %
Cellulose microcristalline	20 %

De nombreuses firmes pharmaceutiques après avoir utilisé l'Emcompress ou le Super-Emcompress les ont abandonnés et préfèrent préparer elles-mêmes le mélange de leurs constituants.

c) Remplicap

Il s'agit d'un simple mélange de phosphate dicalcique et de stéarate de magnésium dont les caractéristiques physiques, forme et dimensions des particules, assurent une faculté d'écoulement excellente.

d) Mannitol granulé

Il est fabriqué par Atlas Chemical Industry Inc. USA.
Il se présente sous la forme d'un granulé blanc et sans odeur.
Il possède une saveur fraîche et agréable.

Le mannitol granulé conserve toutes les propriétés du Mannitol et comme lui, il est inerte et n'est pas hygroscopique. Il apporte de ce fait une protection plus grande pour les substances sensibles à l'humidité. Par sa grande fluidité, il peut lorsqu'il est mélangé à des substances qui ne le sont pas, leur communiquer cette propriété. On pourra néanmoins lui ajouter 1 % de stéarate de calcium ou 2 % de stéarate de magnésium comme agent lubrifiant.

Les expériences ont montré que le Mannitol granulé peut accepter jusqu'à 30 % de fines sans que le pouvoir d'écoulement du mélange ne soit modifié. Cependant ce taux de fines pourra varier en fonction du principe actif. Notons enfin qu'il peut jouer le rôle de diluant sans qu'il soit nécessaire pour cela d'en ajouter un autre.

e) EM 11

Il s'agit du dextrose "spray-dried", obtenu par action enzymatique en partant de l'amidon, produit qui après purification est "spray-dried" de façon à obtenir des particules de forme sphérique donnant une grande facilité d'écoulement.

L'EM 11 peut être utilisé comme liant et comme agent édulcorant donnant une sensation de fraîcheur.

Du point de vue de la lubrification, on peut utiliser 1 à 2 % de stéarate de magnésium ou de talc très fin. La composition de ce produit est la suivante :

Dextrose	95 à 96 %
Saccharides à haut poids moléculaire	4 à 5 %

Du point de vue diététique, il fournit une source d'énergie facilement exploitée et peut être utilisé pour prévenir ou traiter l'empoisonnement dû à divers ingrédients actifs ayant une action toxique sur le foie.

f) Celutab

Il est préparé par l'action d'amylases sur une pâte chauffée d'amidon raffiné. L'hydrolyse est poursuivie jusqu'à ce qu'un équivalent dextrose (D.E.) de 95 soit atteint. A ce stade, les enzymes sont inactivés par le chaleur.

Le produit subit une suite d'étapes de purification comprenant : la filtration, le traitement au charbon et le passage au travers de résines échangeuses d'ions.

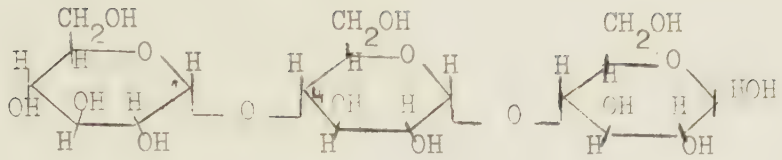
Quand ce niveau est atteint, la cristallisation est entreprise et le produit est finalement "spray-dried" afin d'obtenir des granulés sphériques, poreux, de taille uniforme qui sont d'ailleurs le propre du Celutab. Connaissant l'action des enzymes purifiés employés, nous attendons la présence des glucides suivants :

Dextrose (D P I) pour au moins	92 %
Maltose (D P 2) " " "	5 %
Polyosides de poids moléculaire plus élevé	3 %

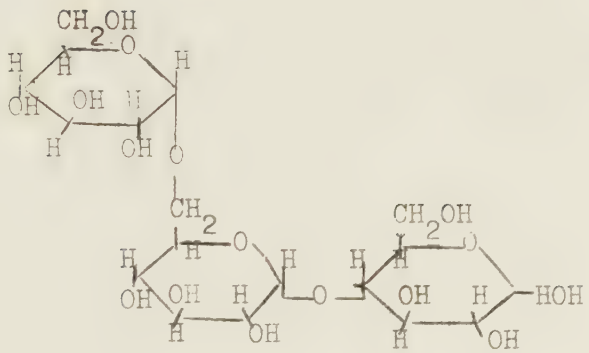
Dans les polyosides de poids moléculaires élevé, l'expérience indique qu'il y a peu de trimère DP 3 présent.

L'essentiel est constitué de tétramère DP 4 accompagné d'un peu de pentamètre DP 5.

Le DP 3 est composé de maltotriose et de panose, le maltotriose étant predominant.

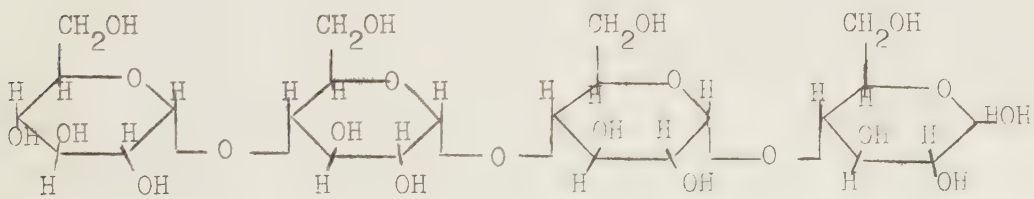


MALTOTRIOSE



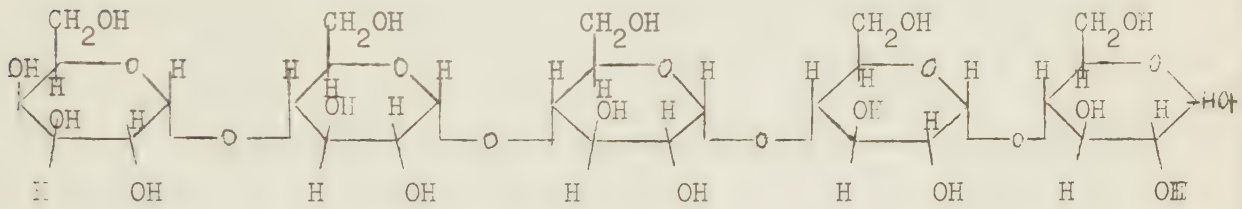
PANOSE

Le DP 4 est surtout constitué de maltotétrose lequel par attaque prolongée des enzymes initiaux produirait du maltose puis du dextrose.



MALTOTETROSE

Les taux de DP 5 (pentamère) ont été détectés en si faible quantité que les techniques analytiques courantes les ignoreraient. Par traitement enzymatique prolongé, ce DP 5 conduit principalement au glucose et au maltotétrose, ce dernier réagissant ensuite comme ci-dessus.



MALTOPENTOSE

L'explication de la signification des termes DP 1, DP 2 et de façon générale DP H et maltotétrose est la suivante :

- DP 1 : Dextrose
- DP 2 : dimère du dextrose par union 1 - 4
- DP 3 :

a) maltotriose : trimère linéaire à liaison 1-4

b) Panose : est composé de trois dextroses possédant une liaison α 1-4 et une liaison 1-6

c) Maltotétrose : est composé de 4 dextroses connectés linéairement en α 1-4.

L'action enzymatique étant $\pm$ réversible, on peut craindre l'apparition de polymères du glucose au cours du traitement.
Les préparations enzymatiques utilisées dans la préparation du Celutab sont purifiées de manière à ne pas engendrer de quantité détectable de produit de réversion.
Les polyosides décrits ci-dessus sont présents naturellement dans l'amidon et ont par conséquent le même pouvoir nutritionnel que lui-même. Ainsi le Celutab possède-t-il une qualité alimentaire certaine.
Les analyses par absorption atomique indiquent les maxima d'impuretés suivantes :

Plomb	$<$	0,7 ppm
Etain	$<$	3,4 ppm
Antimoine	$<$	0,7 ppm
Arsenic	$<$	1,4 ppm
Cendres	$<$	0,06 %

Le Celutab se présente sous la forme de granulés sphériques, poreux, secs, blancs, de goût légèrement sucré, s'écoulant bien ; il est formé comme nous venons de le voir, d'agrégats de microcristaux de dextrose liés avec une petite proportion de sucre de poids moléculaire supérieur.

Sa structure poreuse ouverte présente des possibilités intéressantes d'incorporer des drogues, à l'intérieur.
Dans les expériences conduites pour déterminer la fluidité du Celutab, il est significatif de noter que l'écoulement n'est pas empêché par la réduction du diamètre ou l'accroissement de longueur de l'entonnoir.
Les déterminations de la viscosité au viscomètre de BROOKFIELD ont montré que de 1 % à 58,8 % dans les sols, la pâte obtenue n'est pas thixotrope
Les observations microscopiques aux grossissements de 100 à 400 en lumière normale ou polarisée ont montré que les cristaux sont sphériques, opaques, de taille uniforme et hautement agglomérés.
Il n'y a pas biréfringence du solide à l'état sec. Par le fait qu'une sphère de Celutab contient de nombreux cristaux de dextrose, la surface spécifique est notablement diminuée et par la suite la sensibilité à l'humidité est moindre que celle du dextrose commercial. Après l'addition d'eau, il y a libération immédiate de micro - sphères suivie par la fragmentation de la sphère. A cet instant, a été observée à la périphérie du cristal une légère biréfringence.

La vitesse de dissolution est fonction de la quantité d'eau présente.
Le processus de dissolution du Celutab est particulier.
L'étape initiale apparait être la rupture de forces intermoléculaires amenant la libération de microsphères ou de petits fragments tandis que la structure supersphérique est maintenue. Cela est suivi de l'éclatement de la sphère en larges fragments. En fin, il y a une dissolution plus lente de très petits fragments et de microsphères. Ce mécanisme plaide en faveur d'une vitesse de dissolution plus rapide qu'avec les autres excipients de compression.

La viscosité et le mécanisme de dissolution sont importants à considérer d'une part pour les méthodes de granulation humide et d'autre part pour la dissolution des comprimés quand ils sont avalés ou mâchés.

Le Celutab est compatible avec les lubrifiants de type stéarate métallique.

Le temps de délitement à dureté égale des comprimés sont en général moins longs avec le Celutab qu'avec d'autres excipients.

Il permet la réalisation de comprimés à macher ou non avec de l'acide ascorbique ou de l'ascorbate de sodium.

Il permet également la compression à sec du carbonate de Lithium, poudre qui ne possède pas de cohésivité naturelle et ne s'écoule pas librement.

- Le seul inconvénient du Celutab est d'être incompatible avec l'acide alginique (agent désintégrant).

V - LES COLORANTS

L'utilisation des colorants dans la fabrication des comprimés a pour objet de conférer à ces formes des coloris particuliers agrémentant leur présentation ou assurant une différenciation des formes semblables renfermant des principes actifs différents ou des doses différentes d'un même principe actif en vue d'éviter une confusion à l'usage. L'emploi des colorants est soumis à une réglementation très stricte. Le choix des colorants est également influencé par leur stabilité vis à vis de différents facteurs de dégradation notamment la chaleur et la lumière ainsi que par leur inertie vis à vis des agents chimiques.

L'emploi des adjuvants de compression directe pose des problèmes spécifiques de coloration qui se trouvent élégamment résolus par l'emploi de laques micropulvérisées qui sont ajoutées dans la période terminale du mélange des constituants.

Ces laques elles-mêmes doivent satisfaire à des critères analytiques précis : leur contenu en plomb, arsenic, en matières volatiles, en matériaux volatils, en matériaux insolubles dans l'eau, en chlorures et en sulfates ainsi qu'en colorant lui-même est réglementé.

VI - LES EDULCORANTS ET AROMATISANTS

SUCRITOL : C'est un excipient sucré qui permet d'obtenir par compression directe les comprimés pharmaceutiques à croquer, à sucer, solubles dans l'eau.

Le Sucritol est une poudre blanche, inerte, s'écoulant librement et d'une grande stabilité au stockage.

Les comprimés obtenus sont durs, non friables, d'une parfaite présentation et d'un bon goût.

Il est composé de sucrose et de sucre inverti sous une forme physique spéciale. Il contient, en outre, 0,75 % de stéarate de magnésium et 0,25 % d'un agent d'écoulement.

Notons enfin que le Celutab et le Mannitol granulé possèdent des propriétés édulcorantes intéressantes.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - INTRODUCTION

Dans la mesure où elle se révèle possible, la technique de compression directe remplace avantageusement le procédé classique de fabrication des comprimés qui comporte un stade intermédiaire de granulation soit par voie sèche, soit par voie humide.
Cette technique présente en effet les avantages suivants :

. réduction du nombre des stades de fabrication,

. économie de temps,

. économie de solvant,

. économie d'énergie calorifique,

et permet de contourner les difficultés surgissant pour certains mélanges de leur humectation nécessaire à leur granulation. L'emploi de solvants qu'elle suppose est, en effet, favorable au déclenchement de réactions indésirables (cas des mélanges effervescents) ou à la prolifération de germes bactériens présents dans de nombreux excipients, tandis que l'utilisation de la chaleur favorise la dégradation de certaines substances actives labiles.

On a prédit que la compression remplacerait dans l'avenir les techniques conventionnelles de fabrication des comprimés ; KOVAC (26). MARTIN & COOK (29) confirment que l'apparition continuelle de nouveaux excipients et les progrès dans les machines à comprimer rotatives à grande vitesse conduiront à l'utilisation unique de la compression directe qui est la méthode la plus adaptée à l'automation.

II - MATERIEL ET CONDITIONS TECHNIQUES

Pour les essais que nous avons réalisés, nous disposions d'un atelier pilote et du matériel suivant :

A. Tamis Saulas de mailles 800 et 300 microns

B. Mélangeur cubique Indola

avec cuves de 4 et 13 litres. Il est constitué d'une cuve en acier inoxydable de forme cubique animée d'un mouvement de rotation sur un axe passant par une des diagonales du cube.

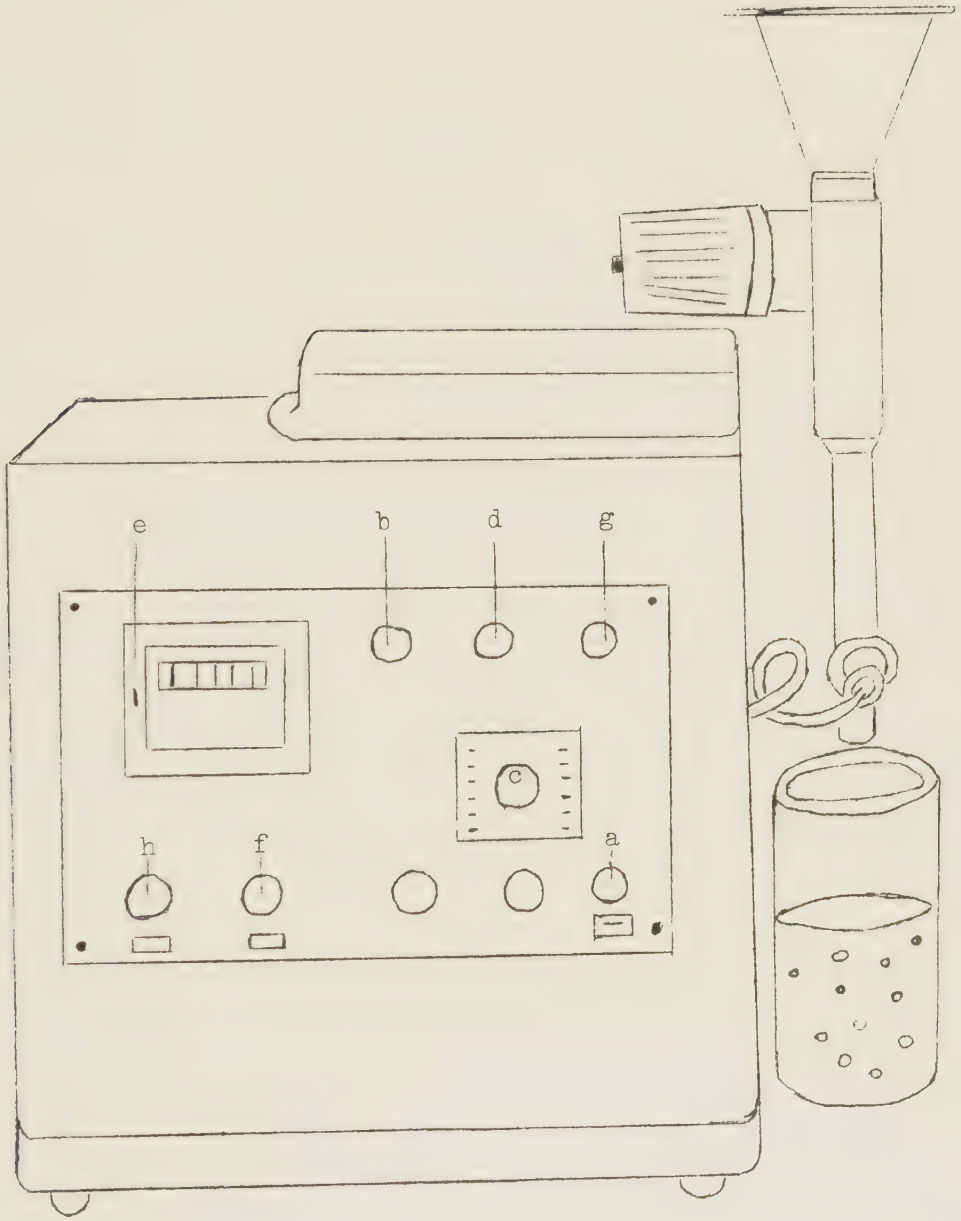
La cuve du mélangeur a été utilisée telle quelle pour la fabrication des comprimés de bicarbonate. Par contre, celle-ci a été enduite d'un léger film d'Aérosil P 200 lorsque nous avons fabriqué les comprimés de sulfaguanidine, afin d'éviter le collage de ce dernier aux parois du mélangeur.

C. Machine à comprimer Frogerais AM alternative

munie d'une matrice et de poinçons plats de 13 mm de diamètre.
Afin d'obtenir une bonne homogénéité du poids des comprimés, nous avons dû veiller à ce que le niveau de poudre contenu dans la trémie de la machine reste constant tout au long de l'opération de fabrication.

D. Fluidimètre G.D.T.

qui se compose d'un tube surmonté d'un entonnoir, fermé par une vanne électro-magnétique et équipé d'une lampe et d'une cellule photo-électrique diamétralement opposées près de la sortie.


e
b
d
g
c
h
f
a

Le tube est soumis à des vibrations méthodiques.

L'ouverture de la vanne provoque la mise en route d'un chronomètre et l'écoulement du mélange de poudres dont le passage occulte le faisceau de la lampe ; la fin de l'écoulement enregistrée par la cellule photo-électrique provoque l'arrêt du chronomètre.

a : bouton de contact qui permet d'allumer les lampes b et d

e : dispositif de remise à zéro du compteur du temps

f : bouton permettant l'ouverture de la vanne et l'éclairage des lampes g et d

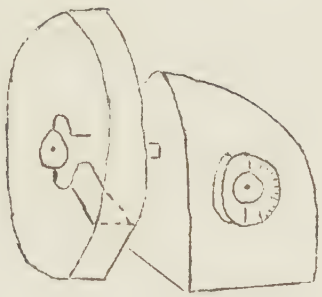
h : bouton permettant la fermeture de la vanne

E. Le duromètre de Stockes

Cet appareil permet d'excercer une pression mesurable sur la tranche du comprimé par l'intermédiaire d'un ressort commandé par l'action d'une vis.

On serre le comprimé par la tranche entre le poinçon et l'étrier de l'appareil. On note la position de départ qui correspond à la pression minimum capable d'immobiliser le comprimé. Puis on visse lentement et régulièrement jusqu'à écrasement brusque du comprimé. On note la nouvelle position du repère. La différence entre les deux positions indique la pression supportée en kg.

F. Friabilator Roche



Cet appareil est constitué d'une cage cylindrique en plexiglass.

Elle est munie d'une cloison convenablement disposée, qui provoque à chaque révolution, la chute des comprimés disposés à l'intérieur, d'une hauteur égale au rayon du cylindre

D'un moteur qui donne à cette cage un mouvement rotatif à vitesse constante (20 tours/minutes).

D'une minuterie.

L'essai normal comporte une durée de 5 minutes soit 100 révolutions. Pour nos études, il a été parfois poursuivi jusqu'à la 10ème, la 15ème ou la 20ème minute.

G. Appareil à délitement VZ4 Erweka

L'appareil se compose de 2 parties :

. Un bain-marie à 37°C contenant de l'eau distillée.

. La tête de l'appareil qui comporte

- un thermomètre de contact

- un panier grillagé appelé à recevoir le comprimé, et qui est animé d'un mouvement destiné à reproduire grossièrement le péristaltisme intestinal.

- une minuterie.

Lorsque le comprimé est complètement délité, l'épaisseur devenant nulle, la plaque de plexiglass, qui surmonte le comprimé au départ et tout au long de l'opération, va toucher le fond du panier, interrompant le péristaltisme et la minuterie.

Notons qu'à l'heure actuelle la firme Erweka fabrique un nouvel appareil du type ZT 3U qui apporte les avantages suivants :

- contrôle du temps de délitement des comprimés et des dragées ainsi que celui des gélules.

- la tige exécute exactement 30 courses/minute et sa forme carrée maintenue dans des paliers nylon assure un fonctionnement doux et sans choc. La course peut être réglée conformément aux prescriptions des différentes pharmacopées, y compris la française.

III - COMPARAISON DE PLUSIEURS EXCIPIENTS DE COMPRESSION DIRECTE

A. Substances actives et excipients étudiés

Dans le présent travail, deux substances actives ont été mises sous forme de comprimés :

- le carbonate acide de sodium
- la sulfaguanidine.

Quatre excipients de compression directe ont été comparés :

- l'Emcompress
- le Super-Emcompress
- l'association Mannitol-Avicell à parties égales
- le Celutab

Leurs compositions mentionnées par les fournisseurs sont les suivantes :

. Emcompress :

Phosphate dicalcique dihydraté	89 %
Amdion de maïs	10 %
Stéarate de magnésium	1 %

. Super-Emcompress

Phosphate dicalcique	79 %
Cellulose microcristalline	20 %
Stéarate de magnésium	1 %

. Mannitol-Avicell

Mannitol ..... 50 %

Avicell ..... 50 %

(L' Avicell pH 101 est une cellulose microcristalline adaptée à la compression directe).

. Celutab

"nouveau sucre résultant de l'hydrolyse contrôlée de l'amidon".

B. Protocole expérimental

Dans une première partie de nos essais, nous avons retenu les paramètres invariables ci-après :

Taux de substances actives ..... 30 %

Taux d'excipient de C.D. ..... 64 %

Désintégrant (amidon de maïs) ..... 5 %

Taux de lubrifiant surajouté ..... 1 %

Dans ces essais nous avons délibérement fixé le pourcentage de principe actif à un niveau sans intérêt pratique immédiat et nous sommes limités à un classement des excipients de compression directe étudiés.

Chaque poudre est tamisée et pesée. Les principes actifs et les excipients de compression directe sont mélangés dans un mélangeur cubique Indola pendant 5 minutes ; puis le désintégrant et le lubrifiant sont ajoutés et répartis dans le mélange précédent par une nouvelle période de rotation de 15 minutes. Le temps d'écoulement de chaque mélange est déterminé au fluidimètre G.D.T. et noté. Puis chacun des lots est soumis à la compression.

Nous avons obtenu ainsi 8 lots de comprimés ainsi repérés :

Comprimé à base de bicarbonate		Comprimé à base de sulfaguanidine	
Repère	Excipient	Repère	Excipient
I a	Emcompress	I b	Emcompress
II a	Super-Emcompress	II b	Super-Emcompress
III a	Mannitol-Avicell	III b	Mannitol-Avicell
IV a	Celutab	IV b	Celutab

Pour comparer l'efficacité des différents excipients de compression directe, nous avons fait sur les comprimés, les déterminations suivantes :

- dureté
- friabilité

- temps de délitement : dans ce dernier cas, le milieu de délitement est l'eau distillé renouvelée entre chaque essai afin d'éviter les incidences d'une variation de pH du milieu sur le temps observé.

C. Résultats

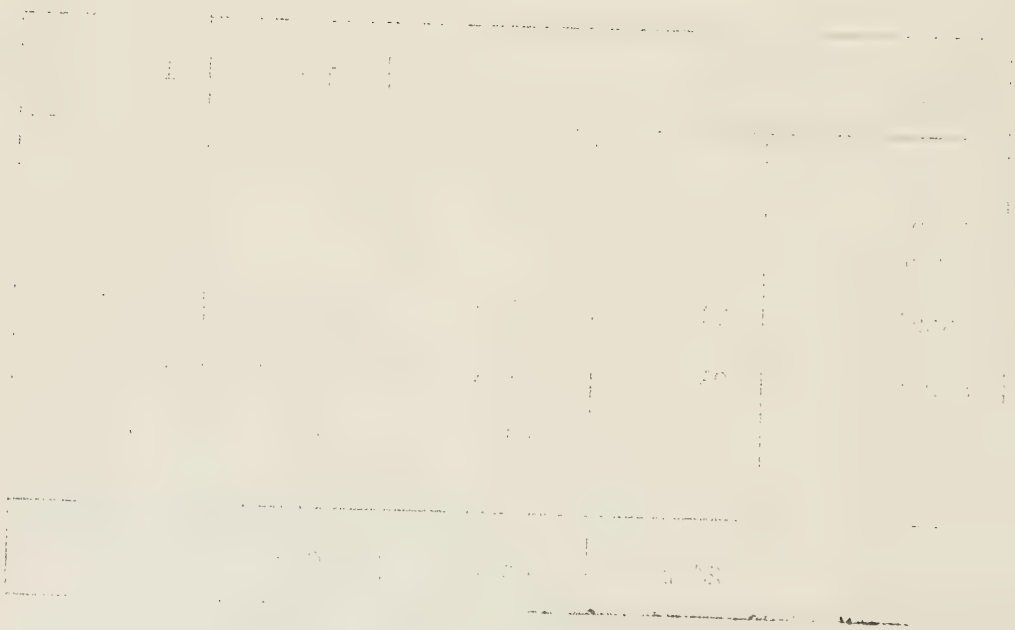
1°/ Fluidimétrie

Pour chaque lot, nous avons passé trois fois le mélange de poudres au fluidimètre G.D.T.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux suivants :

Lot n°	I a	II a	II a	IV a
temps en secondes				
essai n° 1	24 s	49 s	42 s 4	4 s 6
essai n° 2	23 s 5	47 s	42 s 4	4 s 5
essai n° 3	27 s	44 s	37 s	4 s 4
moyenne	24 s 8	46 s 6	40 s 4	4 s 5

TABLEAU n° I



Lot n°	I b	II b	III b	IV b
temps en secondes				
essai n° 1	20 s 4	52 s 3	32 s	26 s 1
essai n° 2	20 s 2	52 s 3	34 s	26 s 1
essai n° 3	20 s 3	52 s 1	33 s	25 s
moyenne	20 s 3	52 s 2	33 s	25 s 7

TABLEAU n° I bis

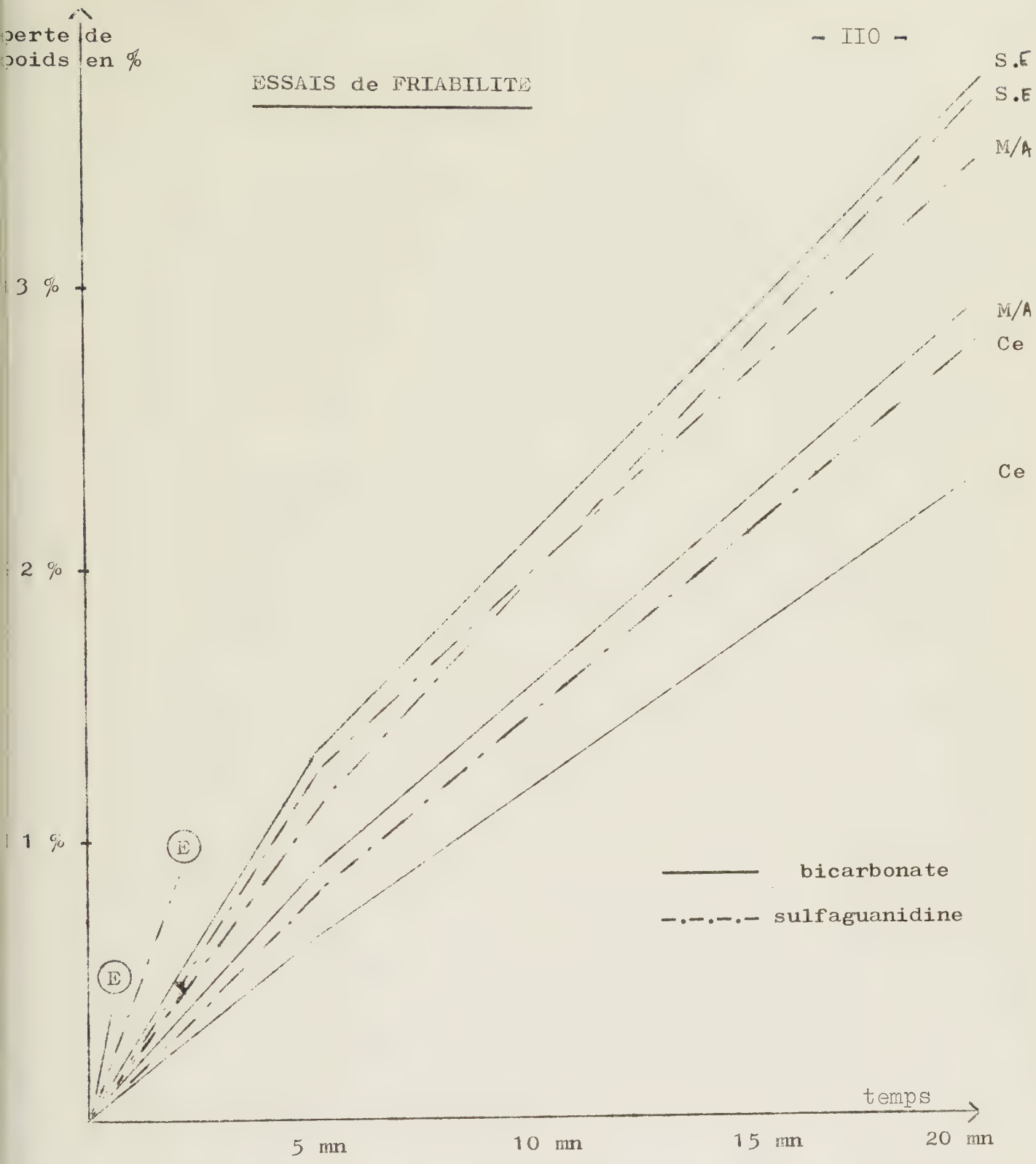
On peut établir le calssement suivant :

Excipient	Fluidité
Emcompress	++
Super-Emcompress	+
Mannitol-Avicell	+
Celutab	+++

\+ : assez bon

++ : bon

+++ : très bon


perte de
poids en %
ESSAIS de FRIABILITE
3 %
2 %
1 %
S.E
S.E
M/A
M/A
Ce
Ce
E
E
bicarbonate
sulfaguanidine
temps
5 mn
10 mn
15 mn
20 mn

Le pouvoir lubrifiant d'écoulement est du même ordre de grandeur pour Emcompress, Super-Emcompress et mélange Mannitol-Avicell, qu'il s'agisse de comprimés de bicarbonate de sodium ou de sulfaguanidine, alors que le Celutab, donne une vitesse d'écoulement très rapide avec le bicarbonate et plus faible avec la sulfaguanidine.

2°/ Dureté des comprimés

L'examen des tableaux II et II bis relatant les valeurs moyennes de dureté (moyenne de 10 essais pour chaque lot) permet d'établir le classement suivant (tableau II ter) :

TABLEAU n° II

Lot n°	I a	II a	III a	IV a
Dureté en kg				
essai n° 1	2,5	6	6,5	9
essai n° 2	2,5	6	6,5	9,5
essai n° 3	3	6	7,5	10,5
essai n° 4	2,5	6,5	6,5	10,5
essai n° 5	2,5	6	7	11
essai n° 6	3,5	6,5	6,5	11
essai n° 7	3	6,5	6	9,5
essai n° 8	2,5	6	7	8
essai n° 9	2,5	6	7	8,5
essai n°10	3	6	6	8,5
moyenne	2,75	6,15	6,65	9,60

Lot n°	I b	II b	III b	IV b
Dureté en kg				
essai n° 1	5	8	9	12,5
essai n° 2	5	9	7	12
essai n° 3	4,5	8	9	12
essai n° 4	4,5	8,5	9	12
essai n° 5	3	8	8,5	9
essai n° 6	5	7	9,5	9
essai n° 7	3	7,5	9	9,5
essai n° 8	4,5	8	9,5	9
essai n° 9	3,5	7,5	8,5	12
essai n°10	4,5	8	8,5	12
moyenne	4,25	7,95	8,75	11,35

TABLEAU n° II bis

Excipients	Dureté
Emcompress	+
Super-Emcompress	++
Mannitol-Avicell	+++
Celutab	++++

TABLEAU II ter

\+ : moyen

++ : assez bon

+++ : bon

++++ : très bon

3°/ Essais de friabilité

En mesurant la perte moyenne de poids sur 10 comprimés après : 5, 10, 15 et 20 minutes de fonctionnement du friabilitateur, nous avons pu établir les tableaux suivants :

Temps en minutes	I a	II a	III a	IV a
perte de poids en % après				
5	10	1,06	1,22	0,79
10	cassés	1,90	1,95	1,54
15		2,81	2,69	2,12
20		3,61	3,43	2,61

TABLEAU n° III

Temps en minutes	I b	II b	III b	IV b
perte de poids en % après				
5	10	1,26	0,92	0,66
10	cassés	2,16	1,65	1,20
15		2,95	2,43	1,68
20		3,93	2,93	2,32

TABLEAU III bis

Ces tableaux permettent l'établissement du classement suivant (tableau III ter)

Excipients	Friabilité
Emcompress	+++++
Super-Emcompress	+++
Mannitol-Avicell	++
Celutab	+

+ : faible
++ : moyenne
+++ : grande
+++++ : très grande

4°/ Essai de délitement

Le temps de délitement a été établi pour 5 comprimés de chaque lot (moyenne 5 essais) ; il est rapporté ci-contre :

Lot n°	I a	II a	III a	IV a
temps				
essai n° 1	1 heure	> 1 heure	3 mn 38 s	17 mn 29 s
essai n° 2			2 mn 25 s	10 mn 22 s
essai n° 3			2 mn 46 s	10 mn 38 s
essai n° 4			2 mn 31 s	18 mn 06 s
essai n° 5			3 mn 44 s	16 mn 41 s
moyenne			3 mn 04 s	14 mn 39 s

TABLEAU IV

Lot n°	I b	II b	III b	IV b
temps				
essai n° 1	1 mn 05 s	2 mn 17 s	1 mn 17 s	11 mn 47 s
essai n° 2	1 mn 14 s	2 mn 10 s	1 mn 13 s	11 mn 38 s
essai n° 3	1 mn 11 s	2 mn 37 s	1 mn 22 s	10 mn 25 s
essai n° 4	1 mn 19 s	2 mn 54 s	1 mn 11 s	11 mn 37 s
essai n° 5	1 mn 08 s	2 mn 39 s	1 mn 40 s	11 mn 17 s
moyenne	1 mn 17 s	2 mn 31 s	1 mn 21 s	11 mn 19 s

TABLEAU IV bis

Leur classement est le suivant :

Excipients	Temps de délitement
Emcompress	±
Super-Emcompress	±
Mannitol-Avicell	++++
Celutab	+++

± : très long
+++ : rapide
++++ : très rapide

TABLEAU IV ter

Les comprimés I a et II a ne seraient pas conformes aux exigences du Codex qui exige un temps de délitement inférieur ou égal à 45 minutes.

Il apparaît dans cette série d'essais, que des 4 excipients testés, le Celutab possède les qualités les plus intéressantes en vue de réaliser la compression directe de carbonate acide de sodium et de sulfaguanidine.

Dans la deuxième partie de nos essais, nous nous sommes proposés de fixer les limites supérieures admissibles pour une fabrication correcte en pourcentage de principes actifs que tolère le Celutab.

IV - TAUX MAXIMUM DE PRINCIPES ACTIFS POUVANT ETRE EMPLOYE AVEC LE CELUTAB

A. Substances actives et excipient étudié

Les mêmes substances actives ont été mises sous forme de comprimés :

- le bicarbonate de sodium
- la sulfaguanidine

Un seul excipient de compression directe est utilisé : le Celutab.

B. Protocole expérimental

Partant de la formule établie pour la première partie expérimentale, chaque lot nouveau verra augmenter de 10 % le taux de substances actives et diminuer de 10 % le taux de Celutab alors que resteront constants les taux d'amidon de maïs et de stéarate de magnésium. Nous avons ainsi obtenu les formules suivantes :

Substance active	30 %	40 %	50 %	60 %
Celutab	64 %	54 %	44 %	34 %
Amidon de maïs	5 %	5 %	5 %	5 %
Stéarate de Mg	1 %	1 %	1 %	1 %

Les lots seront ainsi repérés :

Comprimés à base de bicarbonate			Comprimé à base de sulfaguanidine		
Repère	Taux de p.a.	de Celutab	Repère	Taux de p.a.	de Celutab
I c	30 %	64 %	I d	30 %	64 %
II c	40 %	54 %	II d	40 %	54 %
III c	50 %	44 %	III d	50 %	44 %
IV c	60 %	34 %	IV d	60 %	34 %

- Parallèlement, nous avons fabriqué 8 autres lots de comprimés dans lesquels nous avons simplement supprimé les 5 % d'amidon de maïs en gardant 1 % de stéarate de Mg. Cela permettrait non seulement de diminuer le prix de revient mais surtout de supprimer une manipulation : objectif essentiel de la compression directe à condition toutefois que les comprimés offrent la même garantie de qualité.

Les formules sont alors devenues :

Substances actives	30 %	40 %	50 %	60 %
Celutab	69 %	59 %	49 %	39 %
Stéarate de Mg	1 %	1 %	1 %	1 %

Les lots seront repérés de la manière suivante :

Comprimé à base de bicarbonate			Comprimé à base de sulfaguanidine		
Repère	Taux de p.a.	de Celutab	Repère	Taux de p.a.	de Celutab
I e	30 %	69 %	I f	30 %	39 %
II e	40 %	59 %	II f	40 %	59 %
III e	50 %	49 %	III f	50 %	49 %
IV e	60 %	39 %	IV f	60 %	39 %

Afin de vérifier que les comprimés répondent à certaines normes exigées du Codex, nous avons fait les déterminations suivantes :

1 - Fluidimétrie

2 - Dureté

3 - Contrôle de l'uniformité de poids

4 - Friabilité

5 - Temps de délitement

6 - Dosage des substances actives

C. Résultats

1°/ Fluidimétrie

Chaque lot a été passé 3 fois au fluidimètre G.D.T. ; nous avons obtenu les résultats suivants pour les lots c et d :

Lot n°	I c	II c	III c	IV c
temps en secondes				
essai n° 1	5 s 2	8 s	14 s 5	13 s 2
essai n° 2	5 s	7 s 6	14 s 9	11 s 8
essai n° 3	5 s 5	7 s 4	15 s	11 s 8
moyenne	5 s 2	7 s 6	14 s 8	12 s 2

lot n°	I d	II d	III d	IV d
temps en secondes				
essai n° 1	27 s	27 s 9	29 s 7	31 s 5
essai n° 2	25 s	30 s 1	25 s 9	35 s
essai n° 3	26 s 3	31 s	29 s	33 s 2
moyenne	26 s 1	29 s 6	27 s 9	33 s 2

La lecture de ces résultats permet les remarques suivantes :

Le carbonate acide de sodium s'écoule lui-même convenablement ; il n'en est pas de même de la sulfaguanidine.

Pour le premier, il n'a pas été nécessaire d'adjoindre d'Aérosil pour tapisser le mélangeur cubique. On notera que les temps d'écoulement au fluidimètre progressent régulièrement avec le pourcentage de principe actif.

Au contraire, pour la sulfaguanidine qui spontanément s'écoulerait mal, les temps observés sont pratiquement indépendants des pourcentages et nivelés par la présence d'une quantité suffisante d'Aérosil pour tapisser les parois.

Pour les comprimés préparés sans amidon, nous avons pu lire :

Lot n°	I e	II e	III e	IV e
temps en secondes				
essai n° 1	4 s 7	5 s 1	5 s 5	6 s 5
essai n° 2	4 s 9	5 s 1	5 s 7	6 s 8
essai n° 3	4 s 8	5 s 1	5 s 7	7 s
moyenne	4 s 8	5 s 1	5 s 6	6 s 7

Lot n°	I f	II f	III f	IV f
temps en secondes				
essai n° 1	24 s	26 s 1	29 s	32 s
essai n° 2	27 s	24 s 6	31 s	37 s
essai n° 3	29 s 5	24 s 5	29 s	36 s
moyenne	26 s 8	25 s	28 s 3	35 s

Nous avons donc constaté que le même phénomène est apparu, c'est à dire une progression constante du temps d'écoulement des comprimés de bicarbonate et une variation très faible des temps observés pour la sulfaguanidine.

L'emploi ou non d'amidon de maïs ne joue pas en ce qui concerne la fluidité des poudres.

2°/ Dureté

Cet essai a été pratiqué sur 10 comprimés pris au hasard tout au long de la production, permettant ainsi de s'assurer de l'homogénéité de la fabrication vis à vis de la dureté.

Lot n°	I c	II c	III c	IV c
Dureté en kg				
essai n° 1	9,5	7	5,5	4,5
essai n° 2	9	7	5	5
essai n° 3	9,5	6,5	5	4
essai n° 4	9,5	6,5	5	4
essai n° 5	9	7	4,5	4
essai n° 6	9	7	4,5	4
essai n° 7	9,5	7	4,5	4
essai n° 8	9	6,5	4,5	3,5
essai n° 9	9,5	7	4,5	4
essai n°10	9	6,5	4,5	4
moyenne	9,25	6,8	4,75	4,1

Lot n°	I d	II d	III d	IV d
Dureté en kg				
essai n° 1	7	7,5	7,5	3
essai n° 2	7,5	7,5	7	3
essai n° 3	7	7,5	7	3
essai n° 4	7	7	7,5	3
essai n° 5	7	7,5	7,5	2,5
essai n° 6	7	7,5	7	3
essai n° 7	7	7	7,5	3
essai n° 8	7	7	7	2,5
essai n° 9	6,5	7,5	7	3
essai n° 10	7	7,5	7,5	2,5
moyenne	7	7,35	7,25	2,85

Les comprimés de bicarbonate perdent de leur dureté au fur et à mesure que le taux de Celutab diminue dans les comprimés.

Les comprimés de sulfaguanidine gardent une dureté constante de 64 à 44 % de Celutab pour brusquement manifester à 34 % de Celutab une dureté excessivement faible.

Lot n°	I e	II e	III e	IV e
Dureté en kg				
essai n° 1	10	10	8	6
essai n° 2	10,5	10	8	6
essai n° 3	10	10	7,5	6
essai n° 4	10	10,5	8	6
essai n° 5	10	10	8	6
essai n° 6	10,5	10	8,5	6,5
essai n° 7	10,5	10	8	6
essai n° 8	11	11	8	6
essai n° 9	10,5	10	8	6
essai n°10	10	10,5	8	6
moyenne	10,3	10,2	8	6,05

Lot n°	I f	II f	III f	IV f
Dureté en kg				
essai n° 1	12,5	10,5	10	8
essai n° 2	12,5	10	10	7,5
essai n° 3	12,5	9,5	10	7
essai n° 4	12,5	10	10	7
essai n° 5	12	10	10	7
essai n° 6	11,5	9,5	10	7
essai n° 7	12	9,5	9	7,5
essai n° 8	12,5	9,5	9	7
essai n° 9	12,5	9,5	9	7
essai n° 10	12,5	9,5	10	7
moyenne	12,3	9,75	9,7	7,2

Le fait d'enlever l'amidon de maïs à la formule modifie la dureté des comprimés. Les comprimés de carbonate acide de sodium et de sulfaguanidine deviennent plus résistants.

3°/ Contrôle statistique du poids

Il ne s'agit pas du réglage initial mais du contrôle de régularité de la machine en cours de production.

La machine convenablement réglée fonctionnant depuis un quart d'heure, nous avons prélevé chaque minute 2 comprimés, pendant 25 minutes. Toutes les 15 minutes ont été prélevés 10 comprimés, ceci à trois reprises.

Nous avons ainsi : - d'une part 50 comprimés

- d'autre part 3 lots de 10 comprimés.

Chaque pesée a été effectuée à la balance de précision (METTLER H15). Le poids total des 50 comprimés divisé par 50 et arrondi au mg donne la valeur moyenne : $\bar{x}$

Sur une carte de contrôle, on porte cette valeur moyenne autour de laquelle on a tracé deux couples de traits symétriques par rapport à la moyenne, donnant les intervalles de confiance suivants :

$$\left.\begin{matrix} x_1 \\ x_2 \end{matrix}\right\} \quad \bar{x} \pm 2\sigma_M \qquad\qquad \left.\begin{matrix} x'_1 \\ x'_2 \end{matrix}\right\} \quad \bar{x} \pm 2{,}6\,\sigma_M$$

qui correspondent respectivement à des probabilités de 95% et 99 %.

Ces intervalles de confiance reposent sur la connaissance de l'écart-type que nous avons déterminé expérimentalement sur la même fabrication.

Pour cela nous avons pesé individuellement chacun des 50 comprimés, et calculé son écart à la moyenne en plus ou en moins.

On a calculé ensuite chacun des produits $fi\ (x_i - \bar{x})^2$ de la fréquence observée (dans chaque classe) par le carré de l'écart à la moyenne.

La somme de ces valeurs a servi à la détermination de la variance et de l'écart type caractérisant cet échantillon de comprimés.

Cette même somme divisée par $n - 1$ (en l'occurence 49) donnerait la variance de la population et la racine carrée de cette variance serait l'écart-type de la population.

C'est l'écart-type de la moyenne qui a été réellement utilisé. Il a été calculé en divisant $fi\ (x_i - \bar{x})^2$ par $\sqrt{n - 1}$

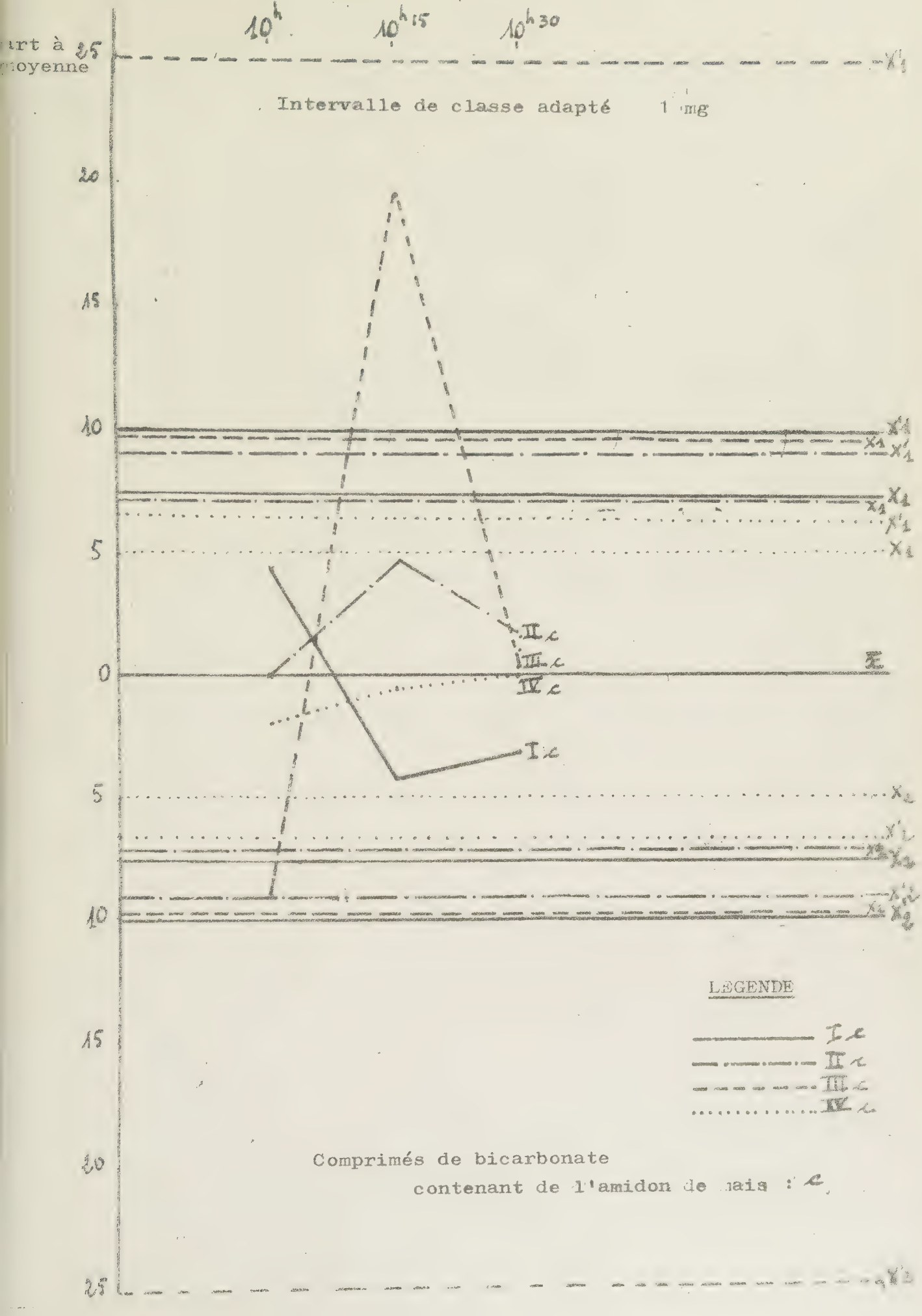
soit ici $\sqrt{49} = 7$

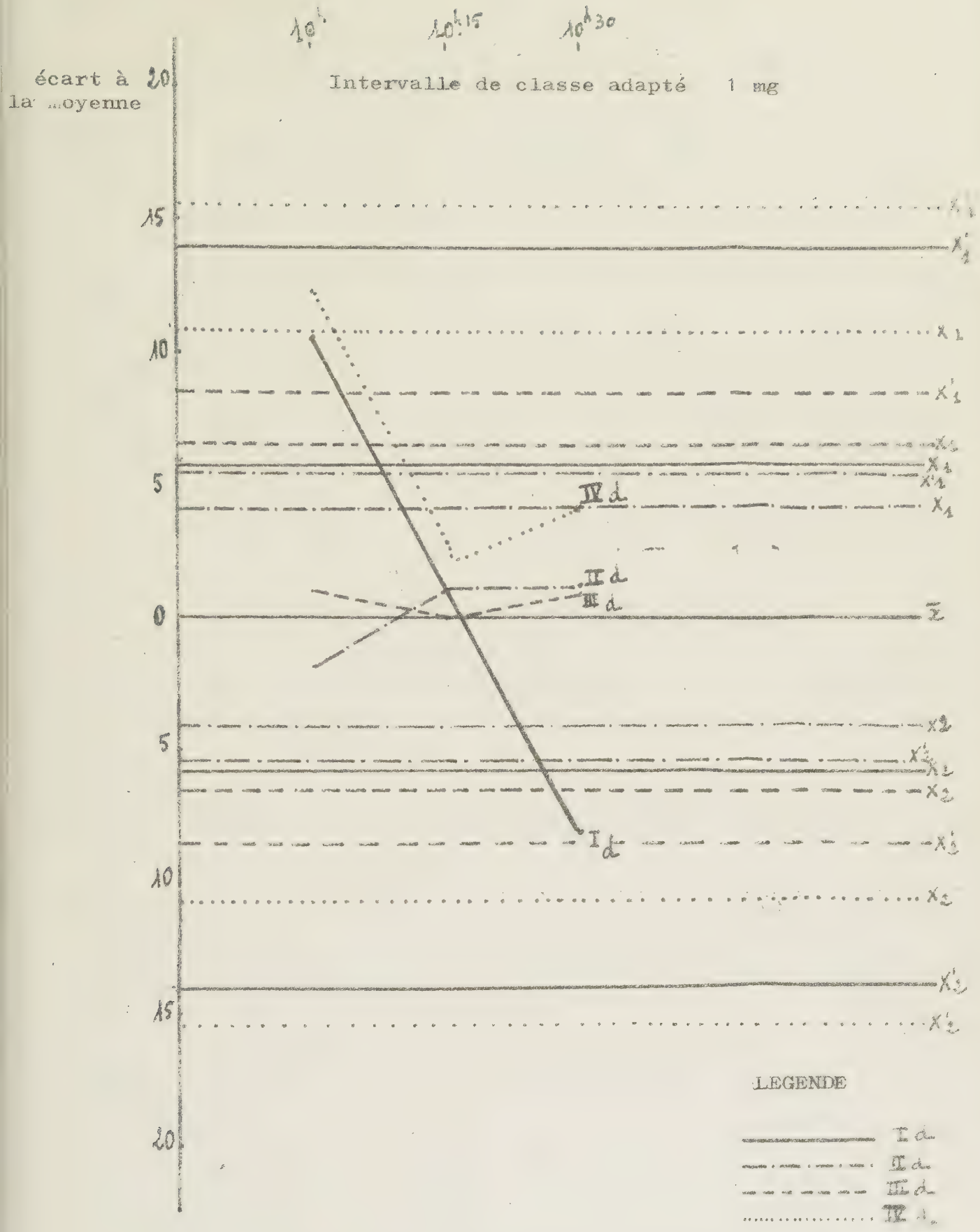
donc :

$$\sigma_M = \frac{\sqrt{fi\ (x_i - \bar{x})^2}}{7}$$

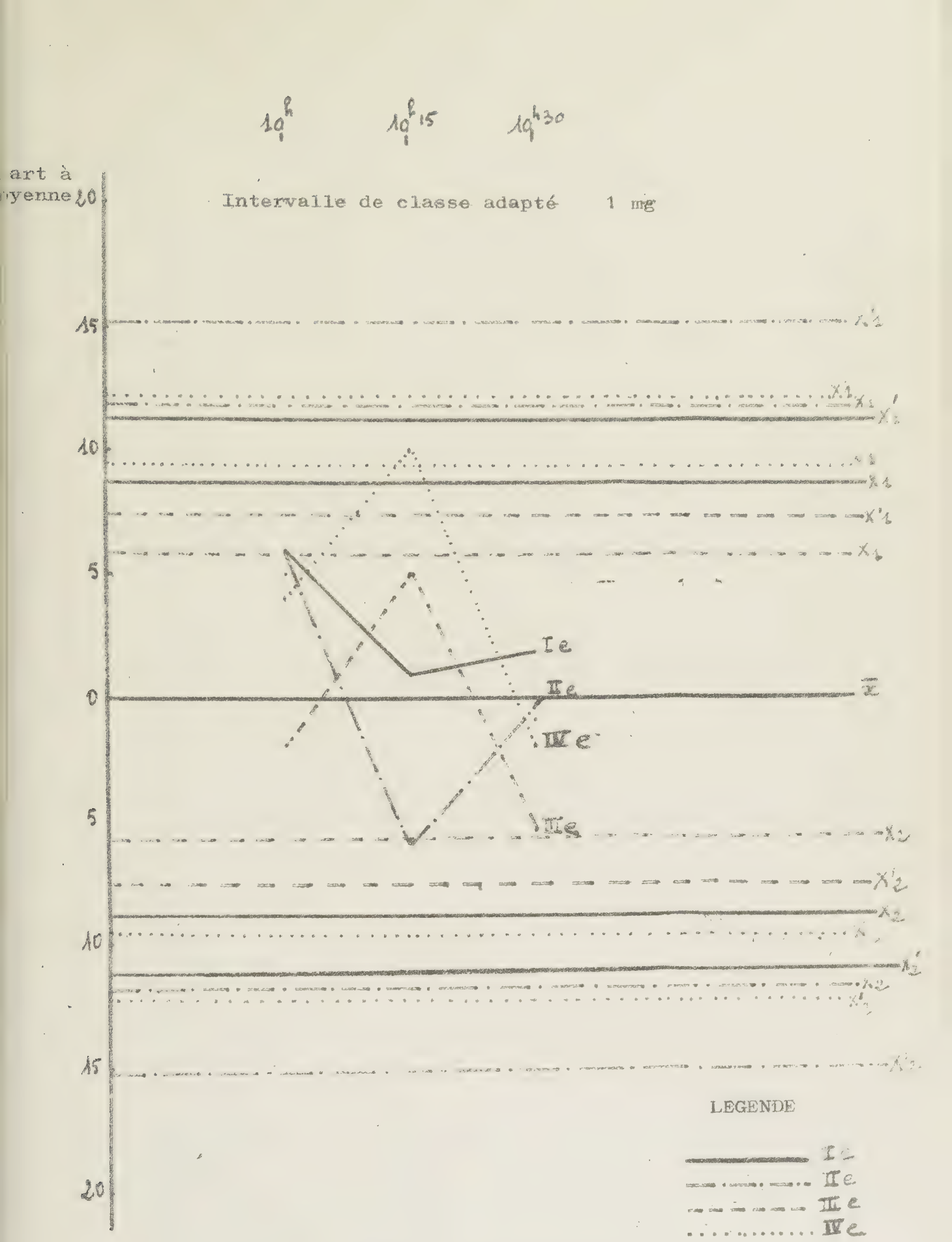
Pour terminer cet essai, nous avons cherché à savoir si les trois lots de dix comprimés se situent à l'intérieur de ces intervalles, satisfaisant ainsi aux normes que nous nous étions fixées.

Les résultats obtenus pour les 16 lots de fabrication sont mentionnés dans les graphiques 1, 2, 3 et 4.

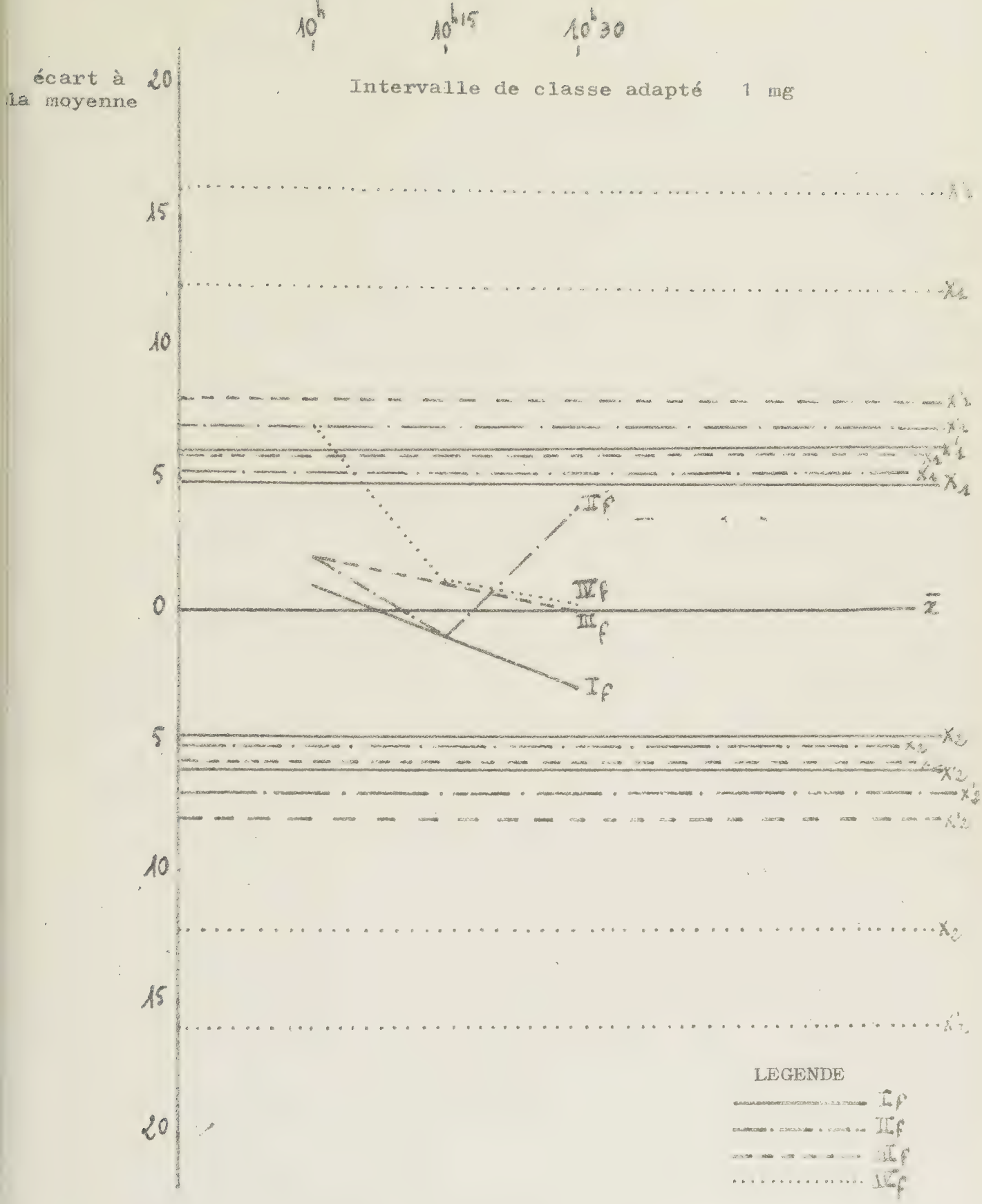

10h
10h15
10h30
Intervalle de classe adapté 1 mg
LEGENDE
I c
II c
III c
IV c
Comprimés de bicarbonate
contenant de l'amidon de maïs : c



Comprimés de sulfaguanidine contenant de l'amidon de maïs : d



Comprimés de bicarbonate sans amidon de maïs : e



Comprimés de sulfaguanidine sans amidon de maïs : f

En examinant ces quatre graphiques, il apparaît une similitude pour les comprimés de bicarbonate de sodium et pour ceux de sulfagu nidine, qu'ils contiennent ou non de l'amidon de maïs.

Nous pouvons également noter que chacune des courbes envisagées rentre . dans les limites que nous nous étions arbitrairement fixées au départ.

4°/ Essais de friabilité

10 comprimés de chaque lot sont dépoussiérés et pesés, puis ensuite soumis au "Friabilitor ROCHE" avec arrêt après chaque 5 minutes (le friabilitor tournant à 20 tours/minutes).

On dépoussière et pèse à nouveau. La perte de poids est notée en % par rapport au poids initial.

Voici les résultats obtenus :

temps en minutes	I c	II c	III c	IV c
Perte de poids en %				
après 5	0,52	0,51	0,88	0,82
10	0,96	0,83	-	-
15	1,33	1,12	-	-
20	1,66	1,37	-	-

temps en minutes		I d	II d	III d	IV d
Perte de poids en %					
après	5	1,11	1,12	1,75	-
	10	1,98	2,08	3,43	-
	15	2,93	2,89	4,60	-
	20	3,55	3,57	5,75	-

Au cours de cet essai nous avons constaté une augmentation régulière de la friabilité au fur et à mesure que le taux de principe actif augmentait. Cette observation est valable aussi bien pour les comprimés de bicarbonate que pour ceux de sulfaguanidine.

Envisageons maintenant la friabilité des comprimés ne contenant pas d'amidon de maïs dans le tableau suivant :

temps en minutes		I e	II e	III e	IV e
Perte de poids en %					
Après	5	0,65	0,54	0,72	
	10	1,28	0,96	1,26	
	15	1,80	1,29		
	20	2,27	1,60		

temps en minutes		I f	II f	III f	IV f
Perte de poids en %					
Après	5	1,00	1,31	1,93	1,76
	10	1,79	2,57	3,43	3,10
	15	2,60	3,73	4,65	4,20
	20	3,25	4,60	5,59	5,38

Le fait d'enlever de l'amidon de maïs nous a permis de constater le même phénomène (C'est à dire augmentation régulière de la friabilité) pour les comprimés de bicarbonate.

Par contre, il n'en a pas été de même pour les comprimés de sulfaguanidine pour lesquels on a vu s'établir une friabilité constante quelque soit le taux de principe actif.

Le fait d'enlever l'amidon de maïs à considérablement stabilisé la friabilité des comprimés de sulfaguanidine.

5°/ Essai de délitement

Cinq comprimés de chaque lot ont subi l'essai de délitement dans les mêmes conditions que celui utilisé dans la première partie expérimentale c'est à dire dans de l'eau distillée renouvelée pour chaque comprimé testé à 37°.

Nous avons obtenu pour les comprimés appartenant aux lots c et d les résultats suivants :

Lot n°	I c	II c	III c	IV c
Temps en minutes				
essai n° 1	18 mn 45 s	19 mn 12 s	18 mn 50 s	22 mn 28 s
essai n° 2	19 mn 28 s	21 mn 27 s	21 mn 50 s	23 mn 55 s
essai n° 3	18 mn 22 s	21 mn 12 s	20 mn 31 s	20 mn 02 s
essai n° 4	17 mn 14 s	20 mn	25 mn 50 s	23 mn 44 s
essai n° 5	19 mn 08 s	18 mn 56 s	20 mn 04 s	21 mn 50 s
moyenne	18 mn 35 s	20 mn 09 s	21 mn 17 s	22 mn 15 s

Lot n°	I d	II d	III d	IV d
Temps en minutes				
essai n° 1	19 mn 52 s	20 mn 50 s	17 mn 12 s	5 mn 54 s
essai n° 2	20 mn 01 s	21 mn 19 s	17 mn 09 s	5 mn 21 s
essai n° 3	19 mn 51 s	21 mn 10 s	16 mn 14 s	4 mn 26 s
essai n° 4	20 mn 30 s	20 mn 30 s	16 mn 24 s	5 mn 10 s
essai n° 5	20 mn 10 s	21 mn 05 s	17 mn	4 mn 01 s
moyenne	20 mn 48 s	20 mn 58 s	16 mn 47 s	4 mn 58 s

La lecture de ces tableaux nous permet de constater que le temps de délitement est sensiblement constant pour les comprimés de bicarbonate alors qu'il diminue pour devenir extrêment rapide lorsqu'il s'agit des comprimés de sulfaguanidine.

Pour ceux-ci en effet plus le taux de principe actif augmente, plus le temps de délitement diminue.

Les résultats des lots de comprimés e et f sont établis dans les tableaux suivants :

Lot n°	I e	II e	III e	IV e
Temps en minutes				
essai n° 1	23 mn 58 s	18 mn 07 s	20 mn 20 s	27 mn 50 s
essai n° 2	22 mn 40 s	22 mn 52 s	18 mn 45 s	27 mn 37 s
essai n° 3	23 mn 18 s	25 mn 35 s	23 mn 40 s	22 mn 45 s
essai n° 4	22 mn 10 s	23 mn 26 s	19 mn 45 s	23 mn 16 s
essai n° 5	20 mn 27 s	21 mn 52 s	19 mn 11 s	25 mn 10 s
moyenne	22 mn 30 s	22 mn 14 s	20 mn 16 s	25 mn 19 s

Lot n°	I f	II f	III f	IV f
Temps en minutes				
essai n° 1	37 mn 38 s	> 45 mn	> 45 mn	> 45 mn
essai n° 2	34 mn 13 s			
essai n° 3	39 mn 04 s			
essai n° 4	35 mn 10 s			
essai n° 5	42 mn 27 s			
moyenne	37 mn 42 s			

Pour ces comprimés ne contenant pas d'amidon de maïs, rien n'est changé en ce qui concerne les comprimés de bicarbonate mais par contre, pour les comprimés renfermant le principe actif hydro-insoluble (la sulfaguanidine) le temps de délitement dépasse les normes prévues par le Codex dès que le taux de sulfaguanidine est supérieur à 30 %.

Relation dureté-délitement

Nous avons constaté les résultats suivants :

Pour la série c : quand la dureté diminue, le temps de délitement augmente.

Pour la série d : quand la dureté est constante, le temps de délitement est constant, ceci jusqu'à une valeur de 50 % en sulfaguanidine, puis brusquement à 60 % de ce même principe actif, la dureté et le délitement tendent vers zéro.

Pour la série e : quand la dureté diminue, le temps de délitement augmente sensiblement.

Pour la série f : quand la dureté diminue sensiblement, le temps de délitement augmente.

En résumé, nous pouvons dire que pour les lots de comprimés c, e, f, le temps de délitement augmente quand la dureté diminue ; par contre, pour le lot^{d} (sulfaguanidine + amidon), à un délitement constant correspond une dureté constante.

Il est intéressant de noter le rôle très important joué par l'amidon de maïs vis à vis des comprimés de sulfaguanidine.

Le fait d'enlever 5 % d'amidon de maïs à la formule rend les comprimés de sulfaguanidine pratiquement insolubles. Nous voyons donc par cet exemple, le rôle éminent joué par l'amidon de maïs en tant que délitant.

6°/ Dosage des substances actives - Etude de la répartition du principe actif. Dosage du bicarbonate

- Principe : nous avons évalué le bicarbonate dans chaque comprimé par alcalimétrie.

- Réactifs et matériels utilisés :
  - Solution normale d'acide sulfurique
  - hélianthine comme indicateur coloré
  - burette graduée au 1/20° de ml
  - bécher de 200 ml
  - agitateur magnétique

- Mode opératoire :

Nous avons dissous la prise d'essai, soit p égal au poids du comprimé dans 100 ml d'eau distillée.

Nous avons ajouté 3 gouttes d'hélianthine, puis au moyen d'une burette, nous avons versé la solution normale d'acide sulfurique jusqu'à virage.

soit n = le nombre de ml versés

1 ml de solution normale d'acide sulfurique correspondant à 0,084 g de carbonate monosodique, la teneur pour cent en carbonate monosodique est :

$$\frac{n \times 8,40}{p} \times 100$$

Les résultats obtenus pour les deux lots de comprimés de bicarbonate, avec amidon de maïs soit c, et sans amidon de maïs soit e, sont résumés dans les deux tableaux suivants :

Lot n°	I c	II c	III c	IV c
% de p.a.				
essai n° 1	29,4	41,7	49	61,4
essai n° 2	29,4	40,2	51,3	61,4
essai n° 3	29,9	39	51,4	62,1
essai n° 4	30,3	41	51,3	59,5
essai n° 5	29,9	39	52	61,2
teneur théorique	30	40	50	60

Lot n°	I e	II e	III e	IV e
% de p.a.				
essai n° 1	30,4	39,5	50,7	59,8
essai n° 2	28,8	38,7	50,7	59
essai n° 3	30,3	40,4	50	59,7
essai n° 4	29	40,1	49,5	60,9
essai n° 5	30,3	39,4	49	59
teneur théorique	30	40	50	60

Que les comprimés de bicarbonate de sodium renferment ou non de l'amidon de maïs, nous avons constaté une faible variation du pourcentage du principe actif et par conséquent une homogénéité convenable.

Dosage de la sulfaguanidine

Nous avons utilisé celui préconisé par le Codex 1965 page 1133 :

- Principe : La fonction aminée du cycle benzénique réagit avec le nitrite de sodium. Dès qu'un excès de ce réactif est versé, il est décelé par libération d'iode d'un iodure en utilisant une touche externe sur papier ioduro amidonné.

- Réactifs et matériel utilisés :

. solution d'acide chlorhydrique dilué

. solution 0,1 M de nitrite de sodium dans 100 ml de réactif à préparer extemporanément.

. papier ioduro-amidonné

. burette graduée au 1/20°

. bécher de 200 ml

• agitateur en verre

• agitateur magnétique

• pipette de 10 ml

- Mode opératoire :

Dissoudre la prise d'essai (soit 1 comprimé) dans 10 ml d'acide chlorhydrique dilué.

Ajouter 30 ml d'eau distillée

20 g de glace pilée

puis au moyen d'une burette graduée, verser lentement et en agitant la solution 0,1 M de nitrite de sodium jusqu'à ce que une goutte de la solution prélevée à l'aide d'un agitateur de verre et portée sur une feuille de papier ioduro-amidonné donne immédiatement une tache bleue.

Le titrage est terminé lorsque deux minutes après la dernière addition de nitrite, il se produit encore une tache bleue sur le papier réactif.

soit n = nombre de ml employés

1 ml de solution 0,1 M de nitrite de sodium correspond à 0,02142 g de sulfaguanidine.

Teneur pour cent en sulfaguanidine de produit essayé :

$$\frac{n \times 2,142}{p} \times 100$$

- Résultats :

Les pourcentages de principe actif dans les comprimés de sulfaguanidine d et f furent les suivants :

Lot n°	I d	II d	III d	IV d
% de p.a. trouvé				
essai n° 1	29,2	40,5	50,9	60,2
essai n° 2	28,8	41	50,6	59,9
essai n° 3	29,1	39,5	50,9	60,3
essai n° 4	29,2	39,9	51	60,2
essai n° 5	28,8	41	50,8	60,1
% de p.a. théorique	30	40	50	60

Lot n°	I f	II f	III f	IV f
% de p.a. trouvé				
essai n° 1	29,6	40,8	50,5	59,9
essai n° 2	28,9	40,9	50,1	59
essai n° 3	30,1	40,6	50,6	59
essai n° 4	29,4	41	49,9	59,5
essai n° 5	29,9	41	50,4	58,7
% de p.a. théorique	30	40	50	60

Ici aussi, nous notons une bonne homogénéité aussi bien avec les comprimés de sulfaguanidine contenant de l'amidon qu'avec ceux n'en contenant pas.

Il ressort de ces essais, que le pourcentage admissible de principe actif avec le Celutab est de 60 % pour les comprimés contenant de l'amidon de maïs.

Le fait de supprimer l'amidon de maïs ne modifie pas le pourcentage de bicarbonate qui reste de 60 % avec le Celutab. Par contre le pourcentage de sulfaguanidine sans amidon de maïs devient égal à 30 %. Au delà de ce pourcentage les comprimés ne répondent plus aux exigences du Codex en ce qui concerne le temps de délitement qui devient excessif.

- C O N C L U S I O N -

- - - - - - - - - -

La compression directe, hautement souhaitable pour l'avenir du point de vue technique aussi bien qu'économique, semble dépendre de deux catégories de facteurs :

- ceux liés à la structure du produit à comprimer,
- ceux liés aux qualités de l'agent de compression directe.

Pour les premiers, il apparait essentiel de rechercher le composé chimique défini par une porosité donnée, une forme cristalline et une granulométrie la plus adéquate. Si par sa nature le produit à comprimer a de mauvaises performances quant à la fluidité, l'emploi d'adjuvants peut améliorer la fabrication ; c'est notamment le cas de l'Aérosil pour la sulfaguanidine.

Pour les seconds, des progrès substantiels paraissent survenir à l'occasion du lancement sur le marché du produit nommé : Celutab. Il semble que beaucoup de problèmes actuellement non résolus le seront dans l'avenir par l'amélioration des qualités de ces produits et permettront ainsi la généralisation de la compression directe.

Dans la première partie de nos essais, nous avons constaté que des quatre excipients testés, Emcompress — Super-Emcompress — Mélange Mannitol-Avicell à parties égales — Celutab, ce dernier donne les résultats les plus satisfaisants, en vue de réaliser la compression directe de carbonate acide de sodium et de sulfaguanidine.

Dans la deuxième partie de nos essais, la limite supérieure admissible pour une fabrication correcte de comprimés de bicarbonate et de sulfaguanidine, utilisant le celutab comme excipient est de 60 %.

Pour la compression directe comme pour la compression classique avec granulation, il apparait que chaque détail de composition de la formule possède son importance, que seule l'expérience répétée permet de cerner.

Ainsi pourrons-nous rappeler le rôle inattendu et fondamental d'un pourcentage faible d'amidon dans la relation dureté-temps de délitement, des comprimés de sulfaguanidine.

Lorsque poursuivant les recherches de FOURCROY et de SEGUIN, PELLETIER et CAVENTOU découvrirent la quinine, ils déclarèrent en terminant leur communication à l'Académie des Sciences le 11 septembre 1820 :

"Nous espérons que quelque praticien habile, joignant la prudence à la sagacité, fera des recherches thérapeutiques sur les Alcalis du quinquina et donnera à notre travail une utilité médicale".

Ils espéraient mais ne prévoyaient pas la grandeur future de leur découverte (H. CARLES) (5).

Pour notre part, nous espérons aussi qu'un technologue avisé poursuivra ces études qui ne sont qu'ébauchées.

L'intérêt porté de toutes parts à la compression directe, nous laisse croire en vérité, que peu d'années passeront avant que la généralisation de cette technique ne soit un fait acquis.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION

A. Définition des comprimés 1

B. Historique 2

C. Place parmi les autres formes 3

II - ETUDE THEORIQUE

A. Rappel sur l'agglomération 4

B. Mécanisme de l'agglomération 6

1°/ Création de liaisons cristallines 6

2°/ Création des forces de Van der Waals 8

3°/ Enchevêtrement des fibres flexueuses 9

C. Physique de la compression 9

1°/ Statique de la compression 9

a) La densité 10

b) La porosité 11

c) La surface spécifique 11

d) Modification de la densité, de la porosité et de la surface spécifique au cours de la compression 15

2°/ La granulométrie 17

a) Méthodes de détermination du diamètre des particules des poudres 20

1 - Par tamisage 20

2 - par sédimentation en phase liquide 22

3 - Par sédimentation dans l'air 24

4 - Méthodes utilisant la variation de résistance du courant électrique 24

5 - Méthode microscopique 24

3°/ Dynamique de la compression

1 - Répartition des forces au cours de la compression 25

D. Les adjuvants

1°/ Principaux adjuvants et leurs fonctions 28

a) Les diluants 28

b) Les agglutinants ou liants 31

c) Les lubrifiants 39

d) Les désintégrants 50

2°/ Qualités requises d'un adjuvant 54

III - ETUDE TECHNIQUE

A. Les machines à comprimer 56

1°/ Machines alternatives 56

2°/ Les machines rotatives 58

B. Qualités exigibles des produits finis

1°/ Contrôle d'uniformité de poids 61

2°/ Contrôle de dureté 63

3°/ Contrôle du temps de délitement 67

4°/ Détermination de la teneur en principes actifs 75

IV - LA COMPRESSION DIRECTE

A. Opérations préliminaires à la compression 77

B. Différents types de mélangeurs 81

C. Les adjuvants de compression directe 83

1°/ Qualités des adjuvants de compression directe 83

2°/ Les principaux adjuvants de compression directe 85

a) Emcompress 85

b) Super-Encompress 87

c) Remplicap 88

d) Mannitol granulé 88

e) EM 11 89

f) Celutab 89

V - LES COLORANTS

VI - LES EDULCORANTS ET AROMATISANTS

- P A R T I E E X P E R I M E N T A L E -

I - INTRODUCTION

II - MATERIEL ET CONDITIONS TECHNIQUES

A. Tamis Saulas 99

B. Mélangeur cubique Indola 99

C. Machine à comprimer Frogerais AM alternative 100

D. Fluidimètre G.D.T. 100

E. Duromètre de Stockes 102

F. Friabilator Roche 103

G. Appareil de délitement VZ4 Erweka 103

III - COMPARAISON DE PLUSIEURS EXCIPIENTS DE COMPRESSION DIRECTE

A. Substances actives et excipients étudiés 105

B. Protocole expérimental 106

C. Résultats 108

1°/ Fluidimétrie 108

2°/ Dureté des comprimés 111

3°/ Essais de friabilité 113

4°/ Essais de délitement 114

IV - TAUX MAXIMUM DE PRINCIPES ACTIFS POUVANT ETRE EMPLOYE AVEC LE CELUTAB

A. Substances actives et excipient étudié 116

B. Protocole expérimental 117

C. Résultats 119

1°/ Fluidimétrie 119

2°/ Dureté 122

3°/ Contrôle statistique du poids 126

4°/ Essais de friabilité 132

5°/ Essais de délitement 134

6°/ Dosage des substances actives - Etude de la répartition du principe actif 139

V - CONCLUSION 145

- BIBLIOGRAPHIE -

1 - DYA ALPAR, J.J. DEER, J.A. HERSEY & E. SHOTTON

British pharmaceutical conference Belfast Sept. 1969 1-5

2 - ANDREASEN & Coll.

Kolloïd 1939 2 86-90

3 - BORZUNOV & SCHVENENCO

Institut scientifique de recherche chimique et pharmacologique de Kharkov. 1966 615-643

4 - BROWLEY & LACHMAN L.J.

Pharm. Sci. 1964 53 452

5 - H. CARLES

Histoire Illustrée de la Pharmacie, édition GUY-LE-PRAT Paris. 1949

6 - R.A. CASTELLO & A.M. MATTOCKS

Journal Pharm. Sci. 1962 51 n° 2 106-108

7 - CHALABALA M. & MALY J.

Katedra galenické farmacie farmaceutické fakulty uk bratislava

1967 16 529-532

8 - CUENCA J.

France Pharmacie. 1967 nº 3

9 - DELONCA H., PUECH A., YOUAKIM J. & JACOB M.

Journal de Pharmacie de Belgique. 1967 22 21-30

10 - DOUHAIRIE

La Pharmacie Industrielle. 1963 nº 65 2ème trimestre

11 - ENEZIAN G.M.

Prod. et Prob. Pharm. 1968 23 nº 4 188-192

12 - ENDTER, CARL ZEISS F. & GEBAUER H.

Optik. 1956 13 97

13 - GOLDG. & PALERMO B.T.

J. Pharm. Sci. WASHINGTON. 1965 54 310 et 1517

14 - HIGUCHI T., ELOWE L.N. & BUSSE L.W.

J. Amer. Pharm. Ass. Sci. ed. 1954 43 685

15 - JAMINET FR.

Recueil du 4° colloque de Pharmacie Industrielle Gand

1965 page 47

16 - JAMINET FR.

Pharmaceutica Acta Helvetiae 1968 43 129-152

17 - JAMINET FR.

18 - JAMINET F.

Journal de Pharmacie de Belgique 1964 19 144-150

19 - JAMINET FR., DELATTRE L. & DELPORTE J.P.

Pharmaceutica Acta Helvetiae à paraître

20 - JAMINET Fr., DELATTRE L. & GODEFRIAUX

Journal de Pharmacie de Belgique, 1967 22 95-108

21 - JAMINET Fr. & EVRARD C.

Pharmaceutica Acta Helvetiae. 1966 41 601-606

22 - JAMINET Fr & HESS H.

Journal de Pharmacie de Belgique. 1967 41 267

23 - JAMINET Fr. & LOUIS G.

Pharmaceutica Acta Helvetiae. 1968 43 153-157

24 - Journal Mondial de la Pharmacie

Avril-Juin 1968 n° 2 page 164

25 - KALLINGS L.O. & Coll.

Acta Pharm. Suecisa. 1966 3 219

26 - KOVAC G.M.

Drug. and Cosmetic Industry. 1962 91 297

27 - LAZARUS & LACHMAN

Journal of Pharm. Sci. WASHINGTON. 1966 55 1121

28 - K. MANUDHANE, CONTRACTOR KIM & SHANGRAW

Pharm. Sci. 1969 58 n° 5 616-620

29 - MARTIN E.W. & COOK E.F.

Remington's pharmaceutical Sciences 13th 'edn page 563

30 - MUNZEL K., BUCHI J. & SCHULTZ

"Galenishes praktikum" wissenschaftliche verlagsgesellsrhaft

M.B.H. 1959 Stuggart

31 - NEUTELINGS & POLDERMAN

J. Pharm. Weekblad. 1964 99 page 341

32 - NELSON E.

J. Am. Pharm. Ass. Sci. ed. 1955 44 435

33 - OLSEN & Coll.

J. Pharm. Sci. 1964 53 147

34 - PADIS, COTTE & DUBOIS

Labo Pharma Problèmes et Techniques. Novembre 1965 n°138 31-33

35 - PATAT & SCHMID

Dechema Monogr. 1959 32 261

36 - PEDERSEN E.E. & ULRICH K.

Dansk. tedskr. Farm. 1968 42 71

37 - REIER G.,COHN R.,ROCK S. & WAGENBLAST F.

J. Pharm. Sci. 1968 57 660

38 - RITSCHEL W.A.

Pharm. Ind. 1966 28 689

39 - ROUFFIAC

Cours de 5ème Année de Pharmacie Option Industrie de Toulouse page 20

40 - ROLAND M.

Prod. et Prob. Pharm. 1966 21 n°1

41 - RUMPF H.

Chem. Ing. Techn. 1958 30 144

42 - SERANO J.J.

Thèse Montpellier 1969 22 décembre

43 - SHANTLA J.S. & MILOSOVITCH G.

J. Pharm. Sci. Washington. 1964 53 562

44 - SHOTTON & REES

J. Pharm. Sci. Washington. 1966 55 1121

45 - SPEISER P. & TAWASHI R.

Pharmaceutica Acta Helvitiae. 1962 37 529

46 - SWINNEN

Labo. Pharma. 1963 n° 115 page 59

n° 116 page 55

47 - TAWASHI R.

Pharm. Ind. 1963 25 64

48 - TAWASHI R. & SPEISER P.

Pharmaceutica Acta Helvetiae. 1963 38 310

49 - TRAIN D.

J. Pharm. and Pharmacologie. 1958 127

50 - TURBA E. & RUMPF

Chem. Ing. Techn. 1964 36 230

51 - VAN OOTEGHEM M.

J. Pharm. Belg. 1966 21 73

52 - N. ZAHARIA, LEOVANU & PASCU

Annales Pharmaceutiques Françaises. 1966 24 n°4 275-280

- - - - - - - - - - - - - -